

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 2002-226376
 (43) Date of publication of application : 14.08.2002

(51) Int.Cl. A61K 31/665
 A61K 31/661
 A61K 31/664
 A61P 9/06
 A61P 9/14
 A61P 43/00

(21) Application number : 2001-026715
 (22) Date of filing : 02.02.2001

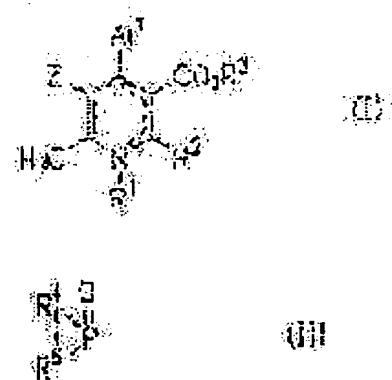
(71) Applicant : NISSAN CHEM IND LTD
 (72) Inventor : SHIGENOBU KOKI
 TANAKA HIKARI
 MATSUDA SATOYUKI
 YAMASHITA TORU

(54) HEART PROTECTING AGENT

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an effective and safe heart protecting agent.

SOLUTION: This heart protecting agent is characterized by comprising a compound represented by formula (I) [Ar1 is a phenyl group which may contain a substituent group, or the like; a nitrogen-containing heterocyclic part is a 1,4-dihydropyridine ring or a pyridine ring; Z is a group represented by formula (II) (R4 and R5 are each a 1-12C alkoxy group, or the like, or R4 and R5 are bonded to form an OYO (Y is a straight-chain 2-4C alkylene group which may contain a substituent group), or the like; R1 exists only when A1 contains the 1,4-dihydropyridine ring and is an ANR6R7 or AN(CH₂CH₂)₂O, or the like; R2 is a 1-4C alkyl group, or the like; R3 is AN[(CH₂)_mAr₂]][(CH₂)_nAr₃] or AQ (Q is 4-(Ar₂)₂CH-1-piperazinyl, or the like), or the like} or its pharmaceutically acceptable salt.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

* [Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of

* NOTICES *

JPO and NCIPPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

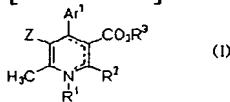
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. *** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] General formula (I)

[Formula 1]



the inside of [type, and Ar1 -- a phenyl group, pyridyl radical, furil radical or 2 and 1, and 3-benzoxadiazole-4-IRU radical (this phenyl group --) A pyridyl radical, furil radical and 2 and 1, and 3-benzoxadiazole-4-IRU radical NO2, CF3, Br, Cl, F, R6 (R6 means C1-4 alkyl group), OH, OR6, OCHF2, COOR6, NH2, NHR6, NR six R7 (R7 means C1-4 alkyl group.) CONH2, CONHR6, CONR six R7, COSR6 and SR6, S(O) R6, S(O)2R6, SO three R6, SO2NH2, SO2NHR6, and SO2NR6 -- one piece or two substituents which were chosen from R7, CN, and a phenoxy radical may permute with arbitration. meaning --; nitrogen-containing heterocycle part -- a 1 and 4-dihydropyridine ring or a pyridine ring -- meaning --; Z -- a general formula (II) -- [Formula 2]



The inside of {type, and R4 and R5 are OH, C1-12 alkoxy group, a C3-6 alkenyloxy radical, a C3-6 alkynyoxy radical, and OAr2 (Ar2) in the same or difference. Phenyl group (this phenyl group may be permuted by arbitration by a halogen atom, C1-3 alkyl group, or C1-3 alkoxy group.) it means. OANR six R7 (A is C2-6 alkylene group (this C2-6 alkylene group may be permuted by arbitration by C1-3 alkyl group or Ar2.) it means. OAN (CH2Ar2) -- whether R6, OAOR6, OACN, NH2, NHR6 and NR six R7, 1-piperidinyl, or 1-pyrrolidinyl is meant R4 and R5 become together, and it is OYO (Y is the C2-4 alkylene group (this C2-4 alkylene group may be permuted by C1-4 alkyl group, C1-4 alkoxy group, a C1-4 alkoxy carbonyl group, or Ar2.) of a straight chain). it means. NYO, R6NYO, NYNH, R6NYNH, or R6NYNR7 is meant. Mean}, and; R1 exists, only when nitrogen-containing heterocycle is a 1 and 4-dihydropyridine ring. C1-4 alkyl group and ANR6 -- R7 and AN (CH2CH2)2 -- O, AOR6, or benzyl -- meaning --; R2 -- C -- one to 4 alkyl group Ar2, Ar2 CH=CH, Ar2CH(OH) CH2, CHO, CN, CH2OH, CH2OR6, CH2CH2N (CH2CH2)2NR6, NH2 and NHR6, or NR six R7 is meant.; R3 A hydrogen atom, C1-12 alkyl group, a C3-6 alkenyl radical, C3-6 alkynyl group, AOR6, AO(CH2) mAr2 (m means 0, 1, 2, or 3.) mAr (CH2)2, ANH2, ANHR6, ANR six R7, ANR6(CH2) mAr2, AN[(CH2) mAr2], [(CH2) nAr3] (n means 0, 1, 2, or 3) Ar3 is a phenyl group (this phenyl group may be permuted by arbitration by a halogen atom, C1-3 alkyl group, or C1-3 alkoxy group.). it means. 1-benzyl-4-piperidinyl, 1-benzyl-2-piperidinyl, 2-pilus JINIRU methyl, 3-pilus JINIRU methyl, or AQ (Q) 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl (this 1-pyrrolidinyl and 1-piperidinyl may be permuted by mAr(CH2) 2.) it means 4-R6-1-piperazinyl, 4-Ar2-1-piperazinyl, 4-(Ar2)2CH-1-piperazinyl, or 4-(Ar2)2CH-1-glycine piperazinyl. it means.] Heart protection medicine characterized by containing the salt permitted on medicine manufacture of the compounds which are alike and are expressed more, or these compounds.

[Claim 2] Ar1 is a phenyl group (this phenyl group may be permuted with arbitration by one piece or two substituents which were chosen from NO2, CF3, Br, Cl, and F.). A nitrogen-containing heterocycle part is a 1 and 4-dihydropyridine ring, and R4 and R5 are OH, C1-12 alkoxy group, and OAr2 (Ar2) in the same or difference. Phenyl group (this phenyl group may be permuted by arbitration by a halogen atom, C1-3 alkyl group, or C1-3 alkoxy group.) it means. [whether they are 1-piperidinyl or 1-pyrrolidinyl and] Or R4 and R5 become together, and it is OYO (Y is the C2-4 alkylene group (this C2-4 alkylene group may be

permuted by C1-4 alkyl group, C1-4 alkoxy group, a C1-4 alkoxy carbonyl group, or Ar2.) of a straight chain). it means. R1 is ANR six R7 or AN(CH₂CH₂)₂O. it is -- Heart protection medicine characterized by R2 containing the salt permitted on medicine manufacture of the compounds according to claim 1 which are C1-4 alkyl group, Ar2, CH₂OH, CH₂OR₆, CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NR₆, NH₂ and NHR₆, or NR six R7, or these compounds.

[Claim 3] Heart protection medicine characterized by R2 containing the salt permitted on medicine manufacture of the compounds according to claim 2 which are C1-4 alkyl groups, or these compounds.

[Claim 4] A compound 1, 4-dihydro - 2, 6-dimethyl-5- (5 and 5-dimethyl-2-oxo-- 1, 3, 2-dioxa phospho RINAN-2-IRU)-1-morpholino ethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-pyridinecarboxylic acid It is 2-[benzyl (phenyl) amino] ethyl ester. Heart protection medicine characterized by containing the salt permitted on medicine manufacture of compounds according to claim 3 or these compounds.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPD are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]**[0001]**

[Field of the Invention] This invention is used as a heart protection medicine to mammalian including Homo sapiens about the active principle containing the dihydropyridine derivative which has the operation which mitigates an ischemia-reperfusion injury, and the salt permitted on the medicine manufacture.

[0002]

[Description of the Prior Art] The large-scale clinical trial of many drugs is performed that the vital prognosis of the patient who has ischemic heart disease should be improved in recent years. However, those results are not much good and the points that many must be solved or improved, such as quality (Quality of life), the prolongation-of-life effectiveness, etc. of a life, exist. The existence of a heart protective effect to an ischemia-reperfusion injury is in one of the experimental indexes when predicting the curative effect or preventive effect of ischemic heart disease by drugs. The drugs of the type which has positive ion channel accommodation type drugs and a beta-adrenergic receptor cutoff operation of many, such as sodium channel inhibitor, calcium channel inhibitor, an ATP susceptibility potassium channel opener, and an adenosine, have been mentioned as a drugs type in which such effectiveness is shown until now. In common, these drugs have the fall of the number of heart beats, and the depressant action of a heart shrinkage force, thereby, enable fall of myocardium oxygen demand, and preservation of high energy phosphoric acids (ATP etc.), and are considered to present a heart protective effect. However, the depressor effect of this heart shrinkage force is mentioned on clinical also as a trouble which must be solved from the case where application to the patient to whom the heart depression is caused becomes impossible being assumed. As a result of the research on an ischemia-reperfusion injury progressing, it is becoming clear that drugs new recently type have a heart protective effect over an ischemia-reperfusion injury. Unlike the drugs of the type which has drugs old positive ion channel accommodation type and a beta-adrenergic receptor cutoff operation, it is shade ion channel accommodation type drugs or inhibitor of a chlorine ion channel. Having a heart protective effect, without this having the depressant action of the heart shrinkage force currently regarded as questionable with the drugs of the type which has positive ion channel accommodation type drugs and a beta-adrenergic receptor cutoff operation is known (Tanaka H.etal.

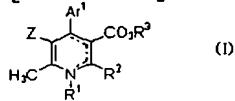
J.Pharmacol.Exp.Ther.278 and 854-861 (1996)). Moreover, it has chlorine ion channel inhibitory action also in a dihydropyridine system compound, and there is a compound with which it is clear to have a heart protective effect over an ischemia-reperfusion injury (Tanaka H. and Shigenobu K. Cardiovasc.Drug Rev.18 and 93-102 (2000)). The 1 and 4-dihydropyridine derivative concerning this invention has the powerful vasodilatation by the calcium antagonistic action, and the effective thing is already known to hypertension, angina pectoris, and a cerebral circulation failure (USP 3, 485, and 847, USP 3, 644, and 627, USP 3, 985, and 758, USP4,576,934 grade). moreover, it is already known that anticancer agent drug effect potentiation is in the pyridine derivative concerning this invention -- **** (JP,2-138221,A) -- reference is not made about the possibility as a heart protection medicine.

[0003]

[Means for Solving the Problem] this invention persons found out that ischemia-reperfusion-injury depressant action was in the compound expressed with a general formula (I), as a result of looking for the compound which can control the fall of the heart shrinkage force at the time of ischemia-reperfusion wholeheartedly in a dihydropyridine derivative. Moreover, these compounds had weak calcium channel inhibitory action, and header this invention was completed for having the inhibitory action (Tanaka H. and Shigenobu K. Cardiovasc.Drug Rev.18 and 93-102 (2000)) of the chlorine ion channel it is reported that being rather connected with the heart protective action is.

[0004] That is, this invention is a general formula (I).

[Formula 3]



(I)

the inside of [type, and Ar1 -- a phenyl group, pyridyl radical, furil radical or 2 and 1, and 3-benzo[diazole-4-IRU radical (this phenyl group --) A pyridyl radical, furil radical and 2 and 1, and 3-benzo[diazole-4-IRU radical NO2, CF3, Br, Cl, F, R6 (R6 means C1-4 alkyl group), OH, OR6, OCHF2, COOR6, NH2, NHR6, NR six R7 (R7 means C1-4 alkyl group.) CONH2, CONHR6, CONR six R7, COSR6 and SR6, S(O) R6, S(O)2R6, SO3H, SO three R6, SO2NH2, SO2NHR6, and SO2NR6 -- one piece or two substituents which were chosen from R7, CN, and a phenoxy radical may permute with arbitration. meaning --; nitrogen-containing heterocycle part -- a 1 and 4-dihydropyridine ring or a pyridine ring -- meaning --;Z -- a general formula (II) -- [Formula 4]



(II)

The inside of {type, and R4 and R5 are OH, C1-12 alkoxy group, a C3-6 alkenyloxy radical, a C3-6 alkynyoxy radical, and OAr2 (Ar2) in the same or difference. Phenyl group (this phenyl group may be permuted by arbitration by a halogen atom, C1-3 alkyl group, or C1-3 alkoxy group.) it means. OANR six R7 (A is C2-6 alkylene group (this C2-6 alkylene group may be permuted by arbitration by C1-3 alkyl group or Ar2.) it means. OAN (CH2Ar2) -- whether R6, OAOR6, OACN, NH2, NHR6 and NR six R7, 1-piperidinyl, or 1-pyrrolidinyl is meant R4 and R5 become together, and it is OYO (Y is the C2-4 alkylene group (this C2-4 alkylene group may be permuted by C1-4 alkyl group, C1-4 alkoxy group, a C1-4 alkoxy carbonyl group, or Ar2.) of a straight chain). it means. NYO, R6NYO, NYNH, R6NYNH, or R6NYNR7 is meant. Mean}, and;R1 exists, only when nitrogen-containing heterocycle is a 1 and 4-dihydropyridine ring. C1-4 alkyl group and ANR6 -- R7 and AN (CH2CH2)2 -- O, AOR6, or benzyl -- meaning --;R2 -- C -- one to 4 alkyl group Ar2, Ar2 CH=CH, Ar2CH(OH) CH2, CHO, CN, CH2OH, CH2OR6, CH2CH2N (CH2CH2)2NR6, NH2 and NHR6, or NR six R7 is meant.;R3 A hydrogen atom, C1-12 alkyl group, a C3-6 alkenyl radical, C3-6 alkynyl group, AOR6, AO(CH2) mAr2 (m means 0, 1, 2, or 3.) mAr (CH2)2, ANH2, ANHR6, ANR six R7, ANR6(CH2) mAr2, AN[(CH2) mAr2], [(CH2) nAr3] (n means 0, 1, 2, or 3) Ar3 is a phenyl group (this phenyl group may be permuted by arbitration by a halogen atom, C1-3 alkyl group, or C1-3 alkoxy group.). it means. 1-benzyl-4-piperidinyl, 1-benzyl-2-piperidinyl, 2-pilus JINIRU methyl, 3-pilus JINIRU methyl, or AQ (Q) 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl (this 1-pyrrolidinyl and 1-piperidinyl may be permuted by mAr(CH2) 2.) it means 4-R6-1-piperazinyl, 4-Ar2-1-piperazinyl, 4-(Ar2)2CH-1-piperazinyl, or 4-(Ar2)2CH-1-gay piperazinyl. it means.] It is related with the heart protection medicine characterized by containing the salt permitted on medicine manufacture of the compounds which are alike and are expressed more, or these compounds.

[0005] this invention compound has a strong heart protective action, and it can be used for it as a heart protection medicine.

[0006] Next, each substituent of the compound expressed with the general formula (I) used for this invention is explained concretely. in addition, this detail in the letter "n" -- normal -- "i" -- ISO -- "s" -- SEKANDARI -- in "t", "c" means cyclo and "p" means Para for tertiary.

[0007] First, the phrase in each substituent of R1, R2, R3, Ar1, and Z is explained.

[0008] As an alkyl group, a straight chain, branching, or an annular thing is contained.

[0009] As C1-3 alkyl group, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, and c-propyl are mentioned. As C1-4 alkyl group, it adds above. n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, c-butyl, c-propylmethyl, and 1-methyl-c-propyl and 2-methyl-c-propyl are mentioned. As C1-12 alkyl group, it adds above. n-pentyl, 1-methyl-n-butyl, 2-methyl-n-butyl, 3-methyl-n-butyl, 1, and 1-dimethyl-n-propyl, 1, 2-dimethyl-n-propyl, 2, and 2-dimethyl-n-propyl, 1-ethyl-n-propyl, c-pentyl, 2-c-propylethyl, c-butyl methyl and 1-methyl-c-butyl, 2-methyl-c-butyl, 3-methyl-c-butyl, 1, 2-dimethyl-c-propyl, 2, 3-dimethyl-c-propyl, 1-ethyl-c-propyl, 2-ethyl-c-propyl, n-hexyl, 1-methyl-n-pentyl, 2-methyl-n-pentyl, 3-methyl-n-pentyl, 4-methyl-n-pentyl, 1, and 1-dimethyl-n-butyl, 1, 2-dimethyl-n-butyl, 1, 3-dimethyl-n-butyl, 2, and 2-dimethyl-n-butyl, 2, 3-dimethyl-n-butyl, 3 and 3-dimethyl-n-butyl, 1-ethyl-n-butyl, 2-ethyl-n-butyl, 1, 1, 2-trimethyl-n-propyl, 1 and 2, and 2-trimethyl-n-propyl, 1-ethyl-1-methyl-n-propyl, 1-ethyl-2-methyl-n-propyl, c-hexyl, 3-c-propyl propyl, 2-c-butyl ethyl, c-pentyl methyl and 1-methyl-c-pentyl, 2-methyl-c-pentyl, 3-methyl-c-pentyl, 1-ethyl-c-butyl, 2-ethyl-c-butyl, 3-ethyl-c-butyl, 1, 2-dimethyl-c-butyl, 1, 3-dimethyl-c-butyl, 2 and 2-dimethyl-c-butyl, 2, 3-dimethyl-c-

butyl, 2, 4-dimethyl-c-butyl, 3 and 3-dimethyl-c-butyl, 1-n-propyl-c-propyl, 2-n-propyl-c-propyl, 1-i-propyl-c-propyl, 2-i-propyl-c-propyl, 1 and 2, and 2-trimethyl-c-propyl, 1, 2, 3-trimethyl-c-propyl, 2 and 2, 3-trimethyl-c-propyl, 1-ethyl-2-methyl-c-propyl, 2-ethyl-1-methyl-c-propyl, 2-ethyl-2-methyl-c-propyl and 2-ethyl-3-methyl-c-propyl, n-heptyl radical, c-hexyl methyl, n-octyl radical, 2-c-hexyl ethyl, n-nonyl radical, n-decyl group, n-undecyl radical, n-dodecyl, etc. are mentioned.

[0010] A straight chain or the thing of branching is contained as a C3-6 alkenyl radical. 1-propenyl, 2-propenyl, 1-methyl-1-ethenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-1-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 1-ethyl ethenyl, 1-methyl-1-propenyl, 1-methyl-2-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-n-propyl ethenyl, 1-methyl-1-butenyl, 1-methyl-2-butenyl, 1-methyl-3-butenyl, 2-ethyl-2-propenyl, 2-methyl-1-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 2-methyl-3-butenyl, 3-methyl-1-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 3-methyl-3-butenyl, 1, and 1-dimethyl-2-propenyl, 1-i-propyl ethenyl, 1, and 2-dimethyl-1-propenyl, 1, 2-dimethyl-2-propenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 1-methyl-1-pentenyl, 1-methyl-2-pentenyl, 1-methyl-3-pentenyl, 1-methyl-4-pentenyl, 1-n-butyl ethenyl, 2-methyl-1-pentenyl, 2-methyl-2-pentenyl, 2-methyl-3-pentenyl, 2-methyl-4-pentenyl, 2-n-propyl-2-propenyl, 3-methyl-1-pentenyl, 3-methyl-2-pentenyl, 3-methyl-3-pentenyl, 3-methyl-4-pentenyl, 3-ethyl-3-butenyl, 4-methyl-1-pentenyl, 4-methyl-2-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 4-methyl-4-pentenyl, 1 and 1-dimethyl-2-butenyl, 1, and 1-dimethyl-3-butenyl, 1 and 2-dimethyl-1-butenyl, 1, 2-dimethyl-2-butenyl, 1, 2-dimethyl-3-butenyl, 1-methyl-2-ethyl-2-propenyl, 1-s-butyl ethenyl, 1, and 3-dimethyl-1-butenyl, 1, 3-dimethyl-2-butenyl, 1, 3-dimethyl-3-butenyl, 1-i-butyl ethenyl, 2, and 2-dimethyl-3-butenyl, 2, 3-dimethyl-1-butenyl, 2, and 3-dimethyl-2-butenyl, 2, 3-dimethyl-3-butenyl, 2-i-propyl-2-propenyl, 3 and 3-dimethyl-1-butenyl, 1-ethyl-1-butenyl, 1-ethyl-2-butenyl, 1-ethyl-3-butenyl, 1-n-propyl-1-propenyl, 1-n-propyl-2-propenyl, 2-ethyl-1-butenyl, 2-ethyl-2-butenyl, 2-ethyl-3-butenyl, 1, 1, 2-trimethyl-2-propenyl, 1-t-butyl ethenyl, 1-methyl-1-ethyl-2-propenyl, 1-ethyl-2-methyl-1-propenyl, 1-ethyl-2-methyl-2-propenyl, 1-i-propyl-1-propenyl, 1-i-propyl-2-propenyl, etc. are mentioned.

[0011] A straight chain or the thing of branching is contained as C3-6 alkynyl group. 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-methyl-2-propynyl, 1-cutting-pliers nil, 2-cutting-pliers nil, 3-cutting-pliers nil, 4-cutting-pliers nil, 1-methyl-2-butynyl, 1-methyl-3-butynyl, 2-methyl-3-butynyl, 3-methyl-1-butynyl, 1, and 1-dimethyl-2-propynyl, 2-ethyl-2-propynyl, 1-hexynil, 2-hexynil, 3-hexynil, 4-hexynil, 5-hexynil, 1-methyl-2-cutting-pliers nil, 1-methyl-3-cutting-pliers nil, 1-methyl-4-cutting-pliers nil, 2-methyl-3-cutting-pliers nil, 2-methyl-4-cutting-pliers nil, 3-methyl-1-cutting-pliers nil, 3-methyl-4-cutting-pliers nil, 4-methyl-1-cutting-pliers nil, 4-methyl-2-cutting-pliers nil, 1, and 1-dimethyl-2-butynyl, 1, and 1-dimethyl-3-butynyl, 1, 2-dimethyl-3-butynyl, 2, and 2-dimethyl-3-butynyl, 3 and 3-dimethyl-1-butynyl, 1-ethyl-2-butynyl, 1-ethyl-3-butynyl, 1-n-propyl-2-propynyl, 2-ethyl-3-butynyl, 1-methyl-1-ethyl-2-propynyl, 1-i-propyl-2-propynyl, etc. are mentioned.

[0012] As an alkoxy group, a straight chain, branching, or an annular thing is contained.

[0013] As C1-3 alkoxy group, methoxy and ethoxy **n-propoxy, i-propoxy and c-propoxy are mentioned and it adds above as C1-4 alkoxy group. n-butoxy, i-butoxy, s-butoxy, t-butoxy, c-butoxy, c-propyl methoxy and 1-methyl-c-propoxy and 2-methyl-c-propoxy are mentioned. As C1-12 alkoxy group, it adds above. n-pentyloxy, 1-methyl-n-butoxy, 2-methyl-n-butoxy, 3-methyl-n-butoxy, 1 and 1-dimethyl-n-propoxy, 1, 2-dimethyl-n-propoxy, 2 and 2-dimethyl-n-propoxy, 1-ethyl-n-propoxy, c-pentyloxy, 2-c-propyl ethoxy **c-butyl methoxy, 1-methyl-c-butoxy, 2-methyl-c-butoxy, 3-methyl-c-butoxy, 1, 2-dimethyl-c-propoxy, 2, 3-dimethyl-c-propoxy, 1-ethyl-c-propoxy, 2-ethyl-c-propoxy, n-hexyloxy, 1-methyl-n-pentyloxy, 2-methyl-n-pentyloxy, 3-methyl-n-pentyloxy, 4-methyl-n-pentyloxy, 1 and 1-dimethyl-n-butoxy, 1, 2-dimethyl-n-butoxy, 1, 3-dimethyl-n-butoxy, 2, and 2-dimethyl-n-butoxy, 2, 3-dimethyl-n-butoxy, 3, and 3-dimethyl-n-butoxy, 1-ethyl-n-butoxy, 2-ethyl-n-butoxy, 1 and 1, 2-trimethyl-n-propoxy, 1, 2, and 2-trimethyl-n-propoxy, 1-ethyl-1-methyl-n-propoxy, 1-ethyl-2-methyl-n-propoxy, c-hexyloxy, 3-c-propyl propoxy, 2-c-butyl ethoxy **c-pentyl methoxy, 1-methyl-c-pentyloxy, 2-methyl-c-pentyloxy, 3-methyl-c-pentyloxy, 1-ethyl-c-butoxy, 2-ethyl-c-butoxy, 3-ethyl-c-butoxy, 1, 2-dimethyl-c-butoxy, 1, 3-dimethyl-c-butoxy, 2 and 2-dimethyl-c-butoxy, 2, 3-dimethyl-c-butoxy, 2, 4-dimethyl-c-butoxy, 3, and 3-dimethyl-c-butoxy, 1-n-propyl-c-propoxy, 2-n-propyl-c-propoxy, 1-i-propyl-c-propoxy, 2-i-propyl-c-propoxy, 1, 2, and 2-trimethyl-c-propoxy, 1 and 2, 3-trimethyl-c-propoxy, 2, 2, 3-trimethyl-c-propoxy, 1-ethyl-2-methyl-c-propoxy, 2-ethyl-1-methyl-c-propoxy, 2-ethyl-2-methyl-c-propoxy, and 2-ethyl-3-methyl-c-propoxy, n-heptyloxy, c-hexyl methoxy, n-octyloxy, 2-c-hexyl ethoxy **n-nonyloxy, n-decyloxy, n-undecyloxy, n-dodecyloxy, etc. are mentioned.

[0014] A straight chain or the thing of branching is contained as a C3-6 alkenyloxy radical. 2-propenyloxy and 2-butenyl oxy-**3-butenyl oxy-** 2-methyl-2-propenyloxy, 1-methyl-2-propenyloxy, 2 - Pentenyl oxy-

3-pentenyl oxy-4-pentenyl oxy-** 1-methyl -2 - Butenyl oxy-**1-methyl-3-butenyl oxy-** 2-ethyl-2-propenyloxy and 2-methyl-2-butenyl oxy-** 2-methyl -3 - Butenyl oxy-**3-methyl-2-butenyl oxy-** 3-methyl-3-butenyl oxy-**1 and 1-dimethyl-2-propenyloxy, 1, 2-dimethyl-2-propenyloxy, 2-hexenyloxy, 3-hexenyloxy, 4-hexenyloxy, 5-hexenyloxy, 1-methyl -2 - Pentenyl oxy-**1-methyl-3-pentenyl oxy-** 1-methyl -4 - Pentenyl oxy-**2-methyl-2-pentenyl oxy-** 2-methyl -3 - Pentenyl oxy-**2-methyl-4-pentenyl oxy-** 2-n-propyl-2-propenyloxy and 3-methyl-2-pentenyl oxy-** 3-methyl -3 - Pentenyl oxy-**3-methyl-4-pentenyl oxy-** 3-ethyl -3 - Butenyl oxy-**4-methyl-2-pentenyl oxy-** 4-methyl -3 - Pentenyl oxy-**4-methyl-4-pentenyl oxy-** 1, 1-dimethyl-2-butenyl oxy-**1, and 1-dimethyl-3-butenyl oxy-** 1, 2-dimethyl-2-butenyl oxy-**1, and 2-dimethyl-3-butenyl oxy-** 1-methyl-2-ethyl-2-propenyloxy, 1, and 3-dimethyl-2-butenyl oxy-** 1, 3-dimethyl-3-butenyl oxy-**2, and 2-dimethyl-3-butenyl oxy-** 2, 3-dimethyl-2-butenyl oxy-**2, and 3-dimethyl-3-butenyl oxy-** 2-i-propyl-2-propenyloxy and 1-ethyl-2-butenyl oxy-** 1-ethyl -3 - Butenyl oxy-**1-n-propyl-2-propenyloxy, 2-ethyl -2 - Butenyl oxy-**2-ethyl-3-butenyl oxy-** 1, 1, 2-trimethyl-2-propenyloxy, 1-methyl-1-ethyl-2-propenyloxy, 1-ethyl-2-methyl-2-propenyloxy, 1-i-propyl-2-propenyloxy, etc. are mentioned.

[0015] A straight chain or the thing of branching is contained as a C3-6 alkynyloxy radical. 2-propynyloxy, 2-butynyloxy, 3-butynyloxy, 1-methyl-2-propynyloxy and 2-cutting-pliers nil oxy-**3-cutting-pliers nil oxy-** 4-cutting-pliers nil oxy-**1-methyl-2-butynyloxy, 1-methyl-3-butynyloxy, 2-methyl-3-butynyloxy, 1, and 1-dimethyl-2-propynyloxy, 2-ethyl-2-propynyloxy and 2-hexynil oxy-**3-hexynil oxy-** 4-hexynil oxy-**5 - Hexynil oxy-**1-methyl-2-cutting-pliers nil oxy-** 1-methyl-3-cutting-pliers nil oxy-**1-methyl-4-cutting-pliers nil oxy-** 2-methyl-3-cutting-pliers nil oxy-**2-methyl-4-cutting-pliers nil oxy-** 3-methyl-4-cutting-pliers nil oxy-**4-methyl-2-cutting-pliers nil oxy-** 1 and 1-dimethyl-2-butynyloxy, 1, and 1-dimethyl-3-butynyloxy, 1, 2-dimethyl-3-butynyloxy, 2, and 2-dimethyl-3-butynyloxy, 1-ethyl-2-butynyloxy, 1-ethyl-3-butynyloxy, 1-n-propyl-2-propynyloxy, 2-ethyl-3-butynyloxy, 1-methyl-1-ethyl-2-propynyloxy, 1-i-propyl-2-propynyloxy, etc. are mentioned.

[0016] A straight chain or the thing of branching is contained as a C1-4 alkoxy carbonyl group, and methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, n-propoxy carbonyl, i-propoxy carbonyl, n-butoxycarbonyl, i-butoxycarbonyl, s-butoxycarbonyl, and t-butoxycarbonyl are mentioned.

[0017] ethylene, a propylene, a butylene, etc. mention as C2-4 alkylene group -- having -- as C2-6 alkylene group -- the above -- adding -- pentene -- and it passes and a xylene etc. is mentioned.

[0018] A fluorine, chlorine, a bromine, and iodine are mentioned as a halogen atom.

[0019] Next, the example of each substituent in R1, R2, R3, R4, R5, and Ar1 is shown.

[0020] As an example of R1, methyl, ethyl, methoxymethyl, methoxy ethyl, aminoethyl, dimethylaminoethyl, 1-morpholino ethyl, benzyl, etc. are mentioned.

[0021] As an example of an example of R2, methyl, phenyl, styryl, cyano ** amino, methylamino, dimethylamino, hydroxymethyl, etc. are mentioned.

[0022] As an example of R3, hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-octyl, n-DESHIRU, c-propyl, c-pentyl, c-hexyl, c-propylmethyl, 2-c-propylethyl, c-hexyl methyl, 2-c-hexyl ethyl, 2-propenyl, 1-methyl-2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 2-butenyl, 2-propynyl, 3-butynyl, Phenyl, p-chlorophenyl, p-METOKISHIENIRU, benzyl, p-chloro benzyl, p-methoxybenzyl, phenethyl, p-chloro phenethyl, p-methoxy phenethyl, Methoxy ethyl, ethoxyethyl, i-propoxy ethyl, dimethylaminoethyl, Benzyl methylaminopropyl, benzyloxy ethyl, n-propoxy ethyl, Cyano ethyl, methylamino ethyl, aminoethyl, benzyl methylamino ethyl, Benzyl phenyl aminoethyl, 1-benzyl piperidino-4-IRU, 1-benzyl piperidino-2-IRU, 2-pyridino methyl, and 4-diphenyl methyl-1-piperazino ethyl, 4 methyl-1-piperazino ethyl, 4-phenyl-1-piperazino ethyl, 2-oxo-propyl, methylthio ethyl, etc. are mentioned.

[0023] As an example of R4 and R5, hydroxy ** methoxy and ethoxy **n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, s-butoxy, n-pentyloxy, n-hexyloxy, n-octyloxy, n-decyloxy, c-propoxy, c-pentyloxy, c-hexyloxy, c-propyl methoxy, 2-c-propyl ethoxy **c-hexyl methoxy and 2-c-hexyl ethoxy ** 2-propenyloxy, 1-methyl-2-propenyloxy, 2-methyl-2-propenyloxy, 2-butenyl oxy-**2-propenyloxy, 3-butynyl oxy, Phenoxy, p-chlorophenoxy, p-methoxyphenoxy, Benzyloxy one, p-chloro benzyloxy, p-methoxybenzyloxy, Phenethoxy, p-chloro phenethoxy, p-methoxy phenethoxy, Methoxy ethyloxy, ethoxy ethyloxy, i-propoxy ethyloxy, Dimethylamino ethyloxy, benzyl methylamino propyloxy, Benzyloxy ethyloxy, n-propoxy ethyloxy, cyano ethyloxy, amino, methylamino, dimethylamino, diisopropylamino, 1-piperidinyl, 1-pyrrolidinyl, etc. are mentioned.

[0024] As an example in case R4 and R5 become together 1, 2-dimethyl ethylene dioxy, 1, 3-propylene dioxy, The 2 and 2-dimethyl -1, 3-propylene dioxy, 1, the 3-dimethyl -1, 3-propylene dioxy, The 2 and 2-diethyl -1, 3-propylene dioxy, 2-ethyl -1, 3-propylene dioxy, The 2-isopropyl -1, 3-propylene dioxy, 2-cyclo-

butyl -1, 3-propylene dioxy, 2-cyclohexyl -1, 3-propylene dioxy, 2, and 2-diethoxy -1, 3-propylene dioxy, 1, 1, 3, and 3-tetramethyl -1, 3-propylene dioxy, 1, the 4-dimethyl -1, 4-butylene dioxy, 2-dihydro -1, 4-butylene dioxy, N-methyl -1, 3-dimethyl propylene amino oxy-**N-methyl-1-methyl ethylene amino oxy-**N, and N'-dimethyl ethylene diamino and N, and N'-diethyl ethylene diamino etc. is mentioned.

[0025] As a concrete example of Ar1, phenyl, nitrophenyl, chlorophenyl, Fluoro phenyl, trifluoromethylphenyl, hydroxyphenyl, Methoxyphenyl, methoxycarbonyl phenyl, aminophenyl, Methylamino phenyl, dimethylamino phenyl, aminocarbonyl phenyl, Methylamino carbonyl phenyl, dimethylamino carbonyl phenyl, Methylphenyl, methylthio carbonyl phenyl, methylthio phenyl, Methane sulfonyl phenyl, sulfonyl phenyl, methoxy sulfonyl phenyl, Alt.** meta [of amino sulfonyl phenyl, methylamino sulfonyl phenyl, dimethylamino sulfonyl phenyl, and cyanophenyl] and Para substitution product, 2, and 3-dichlorophenyl and 2 and 1, and 3-benzoxadiazole-4-IRU etc. can be mentioned.

[0026] The next compound is mentioned as a desirable compound used for this invention.

[0027] (1) Ar1 is a phenyl group (this phenyl group). one piece or two substituents which were chosen from NO₂, CF₃, Br, Cl, and F may permute with arbitration. it is -- a nitrogen-containing heterocycle part -- a 1 and 4-dihydropyridine ring -- it is -- that R4 and R5 are the same or difference -- OH, C1-12 alkoxy group, and OAr2 (Ar2) Phenyl group (this phenyl group may be permuted by arbitration by a halogen atom, C1-3 alkyl group, or C1-3 alkoxy group.) it means. [whether they are 1-piperidinyl or 1-pyrrolidinyl and] Or R4 and R5 become together, and it is OYO (Y is the C2-4 alkylene group (this C2-4 alkylene group may be permuted by C1-4 alkyl group, C1-4 alkoxy group, a C1-4 alkoxy carbonyl group, or Ar2.) of a straight chain). it means. R1 is ANR six R7 or AN(CH₂CH₂)₂O. it is -- The salt permitted on medicine manufacture of the compounds expressed with the general formula (I) whose R2 is C1-4 alkyl group, Ar2, CH₂OH, CH₂OR₆, CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NR₆, NH₂ and NHR₆, or NR six R7, or these compounds.

[0028] (2) The salt permitted on medicine manufacture of the compounds given in (1) R2 given is C1-4 alkyl group, or these compounds.

[0029] (3) A compound is 1 and 4-dihydro. - 2 6-dimethyl-5-(5 and 5-dimethyl-2-oxo-- 1, 3, 2-dioxa phospho RINAN-2-IRU)-1-morpholino ethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-pyridinecarboxylic acid Salt permitted on medicine manufacture of the compounds given in (2) which is 2-[benzyl (phenyl) amino] ethyl ester, or these compounds.

[0030] Although the example of the compound which can be used for this invention is shown below, this invention is not restricted to these. In addition, "Ph" means a phenyl group and "Et" means an ethyl group.

[0031]

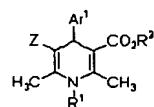
[Formula 5]

化合物No.	Ar ¹	Z	R ¹	R ³
1			x	
2			x	
3			x	
4			x	
5			x	

x =

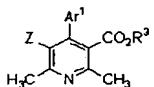
[0032]

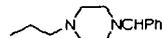
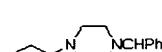
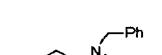
[Formula 6]



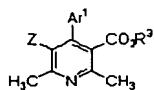
化合物No.	Ar ¹	Z	R ¹	R ³
6			X	
7			X	
8			X	
9			X	
10			X	

[0033]
[Formula 7]



化合物No.	Ar ¹	Z	R ³
1 1			
1 2			
1 3			
1 4			
1 5			

[0034]
[Formula 8]



化合物No.	Ar ¹	Z	R ³
1 6			
1 7			
1 8			
1 9			
2 0			

[0035] Moreover, when it is the compound which can form a salt, the salt which can be permitted on the pharmaceutical sciences can also be used as an active principle. As a salt which can be permitted in physic, a hydrochloride, the hydrobromate, a sulfate, a methansulfonic acid salt, acetate, a benzoate, a tartrate, phosphate, a lactate, a maleate, a fumaric-acid salt, malate, gluconate, salicylate, etc. are mentioned. Preferably, a hydrochloride and a methansulfonic acid salt are mentioned.

[0036]

[Embodiment of the Invention]

[0037] Next, the process of this invention compound is explained.

[0038] About the compound whose nitrogen-containing heterocycle is a 1 and 4-dihydropyridine ring among the compounds of this invention expressed by the general formula (I), it is compounded according to the approach indicated by these official reports. The Japanese patent public presentation official report Showa 59-161392, Showa 60-69089, Showa 60-248693, Showa 60-258194, Showa 61-27995, Showa 61-30591, Showa 61-37793, Showa 61-63688, Showa 61-63689, Showa 61-210092, Showa 61-254596, Showa 61-257995, Showa 62-169795, Showa 62-195392, Showa 63-68591, Showa 63-115889, Showa 63-115890, the Showa 63-115891st grades. About the compound whose nitrogen-containing heterocycle is a pyridine ring among the compounds of this invention, it is compounded according to the approach indicated by JP,2-138221,A.

[0039] The compound of this invention has a heart protective action to an ischemia-reperfusion injury powerfully so that it may mention later, and these compounds have weak calcium channel inhibitory action, and it has the inhibitory action of the chlorine ion channel it is reported that being rather connected with the heart protective action is. Having a heart protective effect, without this having the depressant action of the heart shrinkage force currently regarded as questionable with the drugs of the type which has positive ion channel accommodation type drugs and a beta-adrenergic receptor cutoff operation is known (Tanaka H. et al. J.Pharmacol.Exp.Ther.278 and 854-861 (1996)).

[0040] This invention offers the physic constituent or veterinarian medicine constituent containing the effective amount of the compound expressed with a general formula (I) to these therapies.

[0041] As an administration gestalt of the compound concerning this invention, internal use by the parenteral administration by injections (the inside of hypodermically and a vein, intramuscular, intraperitoneal injection), the ointment, suppositories, aerosols, etc. or a tablet, a capsule, a granule, a pill, syrups, liquids and solutions, the emulsion, a suspension agent, etc. can be raised.

[0042] A veterinary medicine-constituent contains about 0.1 - 30% for the compound concerning this invention with the above containing the compound concerning this invention like physic or preferably about 0.01 to 99.5% to the weight of all constituents.

[0043] the compound concerning this invention -- or the constituent containing this compound -- in addition, a compound [activity / in veterinary medicine / like other physic or] can be included. Moreover, these

constituents can include the plurality of the compound concerning this invention.

[0044] Although the clinical dose of this invention compound changes with age, weight, a patient's susceptibility, extent of a symptom, etc., a usually effective dose is about 0.05-1g preferably 0.01-3g of adult days. However, the above-mentioned amount out of range can also be used as occasion demands.

[0045] this invention compound is pharmaceutical-preparation-ized for administration by the common use means of medicine manufacture. Namely, the tablet for internal use, a capsule, a granule, and a pill An excipient, for example, white soft sugar, a lactose, grape sugar, starch, mannite; A binder, For example, hydroxypropylcellulose, syrup, gum arabic, gelatin, Sorbitol, tragacanth, methyl cellulose, a polyvinyl pyrrolidone; Disintegrator, For example, starch, a carboxymethyl cellulose, or its calcium salt, A microcrystal cellulose, polyethylene-glycol; lubricant, for example, talc, magnesium stearate or calcium, a silica; it is prepared using lubricant, for example, lauryl acid sodium, glycerol, etc.

[0046] Injections, liquids and solutions, an emulsion, suspension, syrups, and aerosols The solvent of an active ingredient, for example, water, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, Propylene glycol, 1, 3-butylene glycol, a polyethylene glycol; A surfactant, For example, a sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, Polyoxyethylene fatty acid ester, the polyoxyethylene ether of hydrogenation castor oil, Lecithin; it is prepared using the ester of natural rubber; preservatives, for example, parahydroxybenzoic acid, such as cellulosics, such as suspension, for example, carboxymethyl sodium salt, and methyl cellulose, tragacanth, and gum arabic, a benzalkonium chloride, a sorbic-acid salt, etc.

[0047] White vaseline, a liquid paraffin, higher alcohol, macrogol ointment, hydrophilic ointment, an aquosity gel basis, etc. are used for the ointment which is percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation. Suppositories are prepared using cacao butter, a polyethylene glycol, lanolin, fatty-acid triglyceride, a coconut oil, polysorbate, etc.

[0048]

[Example] Hereafter, although this invention is explained in full detail in the example, this invention is not limited to these examples at all.

[0049] [Example of pharmaceutical preparation] Next, the example of the drugs containing the compound of this invention was shown.

[0050] Example 1 of pharmaceutical preparation 125g of hardening capsule compounds for taking orally and 7.5g of polyoxyethylene castor oil were dissolved in the methanol, and then 25g of silicas was mixed. After evaporating a methanol, carboxymethyl-cellulose calcium 5g, 5g [of corn starch], and hydroxypropylcellulose 7.5g and 20g of crystalline cellulose-ed were mixed further, and 30ml water was added, kneaded and granulated. This was corned with the granulating machine which attached the No.24 mesh (B. S.) screen. It dried for 5% or less of moisture, and granulation was processed with the No.16 mesh (B. S.) screen. Next, 200mg per capsule was filled up with the encapsulation machine for this particle.

[0051] Example 2 of pharmaceutical preparation 130g [of elastic capsule compounds for taking orally] and polyethylene-glycol (macrogol 400) 130g was mixed, and it considered as the uniform solution. The gelatin solution which consists of a presentation of gelatin 93g, glycerol 19g, 10g of D-sorbitol, 0.4g of ethyl p-hydroxybenzoate, 0.2g of propyl parahydroxybenzoate, and 0.4g of titanium oxide independently was prepared, and the software capsule which contains 190mg of contents by manual system monotonous ***** by making this into a capsule film forming agent was manufactured.

[0052] Example 3 of pharmaceutical preparation 140g [of elastic capsule compounds for taking orally] and polyethylene-glycol (macrogol 400) 120g was mixed, and it considered as the uniform solution. The gelatin solution which consists of a presentation of gelatin 90g, glycerol 16g, D-sorbitol 8, 0.35g of ethyl p-hydroxybenzoate, 0.2g of propyl parahydroxybenzoate, and 0.3g of titanium oxide independently was prepared, and the software capsule which contains 180mg of contents by manual system monotonous ***** by making this into a capsule film forming agent was manufactured.

[0053] Example 4 of pharmaceutical preparation Note It shoots. 11g [of agent compounds], peanut oil optimum dose, and benzyl alcohol 1g was mixed, and the whole quantity was further set to 100ml using peanut oil. 1ml of this solution was poured distributively in ampul by aseptic manipulation, and it was *****(ed).

[0054] Example 5 of pharmaceutical preparation Note It shoots. 11g of agent compounds, a hydrogenation castor oil polyoxyethylene (60 mols) ether [trade name; 60]5.0g [of NIKKORU HCO] and propylene glycol 20g, glycerol 10g, and ethyl alcohol 5.0g were mixed, and 100ml of distilled water was added and stirred to this. This solution was poured distributively to ampul 2.0ml by aseptic manipulation, and was *****(ed).

[0055] Example 6 of pharmaceutical preparation Note It shoots. 11g of agent compounds, a hydrogenation

castor oil polyoxyethylene (60 mols) ether [trade name; 60]5.0g [of NIKKORU HCO] and propylene glycol 20g, glycerol 10g, and ethyl alcohol 5.0g were mixed, and 100ml of distilled water was added and stirred to this. This solution was poured distributively to ampul 2.0ml by aseptic manipulation, and was *****(ed).

[0056] Example 7 of pharmaceutical preparation 125g of hard-capsules compounds for taking orally and 7.5g of polyoxyethylene castor oil were dissolved in the methanol, and then 25g of silicas was mixed. After evaporating a methanol, carboxymethyl-cellulose calcium 5g, 5g [of corn starch], and hydroxypropylcellulose 7.5g and 20g of crystalline cellulose-ed were mixed further, and 30ml water was added, kneaded and granulated. This was corned with the granulating machine which attached the No.24 mesh (B. S.) screen. It dried for 5% or less of moisture, and granulation was processed with the No.16 mesh (B. S.) screen. Next, 200mg per capsule was filled up with the encapsulation machine for this particle.

[0057] Example 8 of pharmaceutical preparation 130g [of elastic capsule compounds for taking orally] and polyethylene-glycol (macrogol 400) 130g was mixed, and it considered as the uniform solution. The gelatin solution which consists of a presentation of gelatin 93g, glycerol 19g, 10g of D-sorbitol, 0.4g of ethyl p-hydroxybenzoate, 0.2g of propyl parahydroxybenzoate, and 0.4g of titanium oxide independently was prepared, and the software capsule which contains 190mg of contents by manual system monotonous ***** by making this into a capsule film forming agent was manufactured.

[0058] Example 9 of pharmaceutical preparation 140g [of elastic capsule compounds for taking orally] and polyethylene-glycol (macrogol 400) 120g was mixed, and it considered as the uniform solution. The gelatin solution which consists of a presentation of gelatin 90g, glycerol 16g, 8g of D-sorbitol, 0.35g of ethyl p-hydroxybenzoate, 0.2g of propyl parahydroxybenzoate, and 0.3g of titanium oxide independently was prepared, and the software capsule which contains 180mg of contents by manual system monotonous ***** by making this into a capsule film forming agent was manufactured.

[0059] Example 10 of pharmaceutical preparation Note It shoots. 11g [of agent compounds], peanut oil optimum dose, and benzyl alcohol 1g was mixed, and the whole quantity was further set to 100 cc using peanut oil. 1ml of this solution was poured distributively in ampul by aseptic manipulation, and it was *****(ed).

[0060] Example 11 of pharmaceutical preparation Note It shoots. 11g of agent compounds, a hydrogenation castor oil polyoxyethylene (60 mols) ether [trade name; 60]5.0g [of NIKKORU HCO] and propylene glycol 20g, glycerol 10g, and ethyl alcohol 5.0g were mixed, and this added and stirred 100ml of distilled water. This solution was poured distributively to ampul 2.0ml by aseptic manipulation, and was *****(ed).

[0061] Example 12 of pharmaceutical preparation Note It shoots. 11g of agent compounds, a hydrogenation castor oil polyoxyethylene (60 mols) ether [trade name; 60]5.0g [of NIKKORU HCO] and propylene glycol 20g, glycerol 10g, and ethyl alcohol 5.0g were mixed, and 100ml of distilled water was added and stirred to this. This solution was poured distributively to ampul 2.0ml by aseptic manipulation, and was *****(ed). Next, the example of the process of the drugs in the case of prescribing the compound of this invention for the patient apart from an anticancer agent was indicated.

[0062]

[Table 1]
製剤例13 錠 剂

成分 (1000錠)

化合物 1	55 (g)
乳 糖	190
コーンスターーチ	75
微結晶セルロース	25
メチルセルロース	3
ステアリン酸マグネシウム	2

350

[0063] The above-mentioned component daily dose is measured, and it puts into a V shaped rotary mixer, and mixes to homogeneity. Let this mixed powder be a tablet by the direct making tablet method. The weight per one lock is 350mg.

[0064]

[Table 2]

製剤例14 カプセル剤 成分 (1000錠)

化合物 1	55 (g)
コーンスターク	145
微結晶セルロース	145
ステアリン酸マグネシウム	5
<hr/>	
350	

[0065] The above-mentioned component daily dose is measured, and it puts into a V shaped rotary mixer, and mixes to homogeneity. A hard filled capsule is filled up with this mixed powder. The contents per capsule are 350mg.

[0066]

[Table 3] Example 15 of pharmaceutical preparation Syrups component (2% liquid)

Compound 1 2.0 (g)

White Sugar 30.0 glycerols 5.0 scents Taste Agent 0.196% ethanol 10.0 methyl p-hydroxybenzoate 0.03 ** Ruble Water Amount made into 100.0g of whole quantity [0067] White soft sugar and after being and dissolving the hydrochloride of the compound of an example 1 in 60g warm water, the flavor agent solution which dissolved in a glycerol and ethanol was added after cooling. Subsequently, it was alike, water was added to this mixture, and it was made 100.0g of whole quantity.

[0068]

[Table 4]

Example 16 of pharmaceutical preparation Powder Agent compound 1 5.0 (g)

Lactose 84.0 Microcrystal cellulose 10.0 Methyl cellulose 1.0 ----- 100.0 [0069] The above-mentioned component daily dose was measured, and it put into the V shaped rotary mixer, and mixed to homogeneity.

[0070] Example 17 of pharmaceutical preparation Note It shoots. 11g [of agent compounds], peanut oil optimum dose, and benzyl alcohol 1g was mixed, and the whole quantity was further set to 100 cc using peanut oil. this solution -- no operating it -- ampul 1ml -- it poured distributively and ****(ed).

[0071] [The example of a pharmacological test]

Example 1 of a pharmacological test Effect affect the myocardium shrinkage force at the time of ischemia-reperfusion [0072] The heart was extracted and papillary muscles of right ventricle were separated from the test-method Hartley system male guinea pig in the modified Ringer solution which carried out aeration of CO2 95%O2+5%. The sample was placed on the silicon block in the organ bus which filled the nutrient solution maintained at 36**1 degree C, and applied the resting tension of 0.05g. The myocardium shrinkage force recorded on isometric the contraction strain generated when electrical stimulation is added in **** through a bipolar platinum electrode. Electrical stimulation is 1Hz, the electrical potential difference of 1.5 times of the threshold reacted to a stimulus, and the stimulus time amount for 3 m seconds, and was performed using electrostimulator. Aeration for 60 minutes and to the inside of an organ bus was changed into CO2 N2+5% 95% after stabilizing a myocardium shrinkage force (hypoxia (ischemia) period), after that, the aeration to the inside of an organ bus was again returned to CO2 95%O2+5% (reoxygenation (reperfusion) period), and the myocardium shrinkage-force change for 60 minutes was observed. Applied the compound to ischemia initiation 30 quota, it was made to exist all over an organ bus through a trial term period, and observed the operation. The result expressed the shrinkage force of ischemia initiation 30 quota (just before compound application) as 100%.

[0073] The compound concerning result this invention showed ischemia-reperfusion-injury depressant action powerfully, without influencing to a myocardium shrinkage force.

[0074]

[Table 5]

----- Cardiac contractile force (%)

Hypoxia Reoxygenation 30 quotas	0 minute	30 minutes	60 minutes	30 minutes	60 minutes	-----
solvent administration group	100	99.0	22.3	4.1	48.2	54.4 Compound 1 (1microM) 100 104.4
44.6	7.8	90.9	93.6	-----	[0075] Example 2 of a pharmacological test Effect affect an isoproterenol induction chlorine ion current [0076] According to test-method Tanaka's and others approach (Tanaka H.et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.356, and 853-855 (1997)), the amperometry based on preparation and the membrane potential fixing method of a cell was performed. The Langendorff	

perfusion alignment was created with the heart extracted from the Hartley system male guinea pig, enzyme liquid was flowed in from the coronary artery, and the ventricular cardiac muscle cell was isolated. The obtained cell was made to adhere on the base of the glass in the measurement chamber on the stage of an optical microscope, and carried out perfusion (2 ml/min) with the extracellular measurement solution. Inducing the chlorine ion current by isoproterenol, the compound flowed in in the form dissolved into the extracellular measurement solution, and measured each current value through patch clamp amplifier. The result expressed the test potential of -80mV, and the isoproterenol induction chlorine ion current value in +50mV each as 100%.

[0077] The compound concerning result this invention controlled the isoproterenol induction chlorine ion current powerfully.

[0078]

[Table 6]

----- An isoproterenol induction chlorine ion current (%) VT=-80mV VT=+50mV -----
----- compound 1 (1microM) 29.8 27.2 ----- [0079] Example

3 of a pharmacological test Effect affect a calcium ion current [0080] According to test-method Tanaka's and others approach (Tanaka H.et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.356, and 853-855 (1997)), the amperometry based on preparation and the membrane potential fixing method of a cell was performed. The Langendorff perfusion alignment was created with the heart extracted from the Hartley system male guinea pig, enzyme liquid was flowed in from the coronary artery, and the ventricular cardiac muscle cell was isolated. The obtained cell was made to adhere on the base of the glass in the measurement chamber on the stage of an optical microscope, and carried out perfusion (2 ml/min) with the extracellular measurement solution. The calcium ion current was measured through patch clamp amplifier as inward current of the peak when giving a depolarization pulse to a cell. The compound flowed in in the form dissolved into the extracellular measurement solution. The result expressed the inward current value of the peak in the test potential of 0mV as 100%.

[0081] The compound concerning result this invention did not affect a calcium ion current.

[0082]

[Table 7]

----- Calcium ion current (%)
----- compound 1 (1microM) 92.7 ----- [0083]

[Effect of the Invention] this invention compound has chlorine ion channel inhibitory action, shows ischemia-reperfusion-injury depressant action, without showing calcium channel inhibitory action peculiar to an old dihydropyridine derivative, and is effective in the improvement of an ischemia-reperfusion injury. Moreover, since it has a heart protective effect, without having the depressant action of the heart shrinkage force currently regarded as questionable with the drugs of the type which has positive ion channel accommodation type drugs and a beta-adrenergic receptor cutoff operation, application to the patient to whom cardiac performance fell is also possible. Furthermore, the result which shows the anti-arrhythmia effectiveness to the arrhythmia of the type induced by the ischemia-reperfusion of a myocardium is also obtained (Curtis M.J.et al. J.Mol.Cell.Cardiol.25 and 417-435 (1993)), and accommodation of anion permeability may show effectiveness also to an ischemia heart disease patient's arrhythmia and cardiac sudden death. Therefore, this invention can offer an effective and safe heart protection medicine.

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2002-226376
(P2002-226376A)

(43)公開日 平成14年8月14日(2002.8.14)

(51)Int.Cl.⁷
A 61 K 31/665
31/661
31/664
A 61 P 9/06
9/14

識別記号

F I
A 61 K 31/665
31/661
31/664
A 61 P 9/06
9/14

テマコト^{*}(参考)
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001-26715(P2001-26715)

(22)出願日 平成13年2月2日(2001.2.2)

(71)出願人 000003986
日産化学工業株式会社
東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1
(72)発明者 重信 弘毅
東京都江東区亀戸5-1-6-409
(72)発明者 田中 光
東京都板橋区仲宿58-7-907
(72)発明者 松田 智行
埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産
化学工業株式会社生物科学研究所内
(72)発明者 山下 徹
埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産
化学工業株式会社生物科学研究所内
最終頁に続く

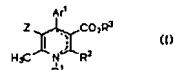
(54)【発明の名称】 心臓保護薬

(57)【要約】

【課題】 有効かつ安全な心臓保護薬の提供。

【解決手段】 一般式(I)

【化1】



味する。)等を意味する。]により表わされる化合物又は製薬上許容される塩を含有することを特徴とする心臓保護薬の提供。

〔式中、Ar¹は、置換基を有していてよいフェニル基等を意味し、含窒素ヘテロ環部分は1,4-ジヒドロピリジン環又はピリジン環を意味し、Zは一般式(II)

【化2】



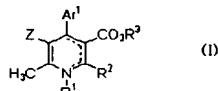
〔式中、R⁴及びR⁵は、C₁₋₁₂アルコキシ基等を意味するか、R⁴及びR⁵が一緒になってOYO(Yは直鎖の、置換基を有していてよいC₂₋₄アルキレン基を意味する。)等を意味し、R¹は、1,4-ジヒドロピリジン環の場合のみ存在して、ANR⁶R⁷又はAN(CH₂CH₂)_nO等を意味し、R²はC₁₋₄アルキル基等を意味し、R³は、AN[(CH₂)_mAr²][(CH₂)_nAr³]又はAQ(Qは、4-(Ar²)₂CH-1-ビペラジニル等を意

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

【化1】



[式中、Ar¹は、フェニル基、ピリジル基、フリル基又は2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基（該フェニル基、ピリジル基、フリル基及び2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基は、NO₂、CF₃、Br、Cl、F、R⁶（R⁶は、C₁₋₄アルキル基を意味する）、OH、OR⁶、OCHF₂、COOR⁶、NH₂、NHR⁶、NR⁶R⁷（R⁷は、C₁₋₄アルキル基を意味する。）、CONH₂、CONHR⁶、CONR⁶R⁷、COSR⁶、SR⁶、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、SO₃H、SO₃R⁶、SO₂NH₂、SO₂NHR⁶、SO₂NR⁶R⁷、CN及びフェニルオキシ基の中から選択された1個又は2個の置換基によって任意に置換されてもよい。）を意味し；含窒素ヘテロ環部分は1,4-ジヒドロピリジン環又はピリジン環を意味し；Zは一般式(II)]

【化2】



[式中、R¹及びR⁵は、同一又は相異なり、OH、C₁₋₁₂アルコキシ基、C₃₋₆アルケニルオキシ基、C₃₋₆アルキニルオキシ基、OAr²（Ar²は、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基又はC₁₋₃アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。）を意味する。）、OANR⁶R⁷（Aは、C₂₋₆アルキレン基（該C₂₋₆アルキレン基は、C₁₋₃アルキル基又はAr²によって任意に置換されてもよい。）を意味する。）、OAN(C₂A_r²)R⁶、OAOR⁶、OACN、NH₂、NHR⁶、NR⁶R⁷、1-ピペリジニル又は1-ピロリジニルを意味するか、R¹及びR⁵が一緒になってOY0（Yは直鎖のC₂₋₄アルキレン基（該C₂₋₄アルキレン基は、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基又はAr²によって置換されてもよい。）を意味する。）、NHYO、R⁶NYO、NHYNH、R⁶NYNH又はR⁶NYNR⁷を意味する。}を意味し；R¹は含窒素ヘテロ環が1,4-ジヒドロピリジン環の場合のみ存在して、C₁₋₄アルキル基、ANR⁶R⁷、AN(CH₂CH₂)₂O、AOR⁶又はベンジル基を意味し；R²はC₁₋₄アルキル基、Ar²、Ar²CH=CH、Ar²CH(OH)CH₂、CHO、CN、CH₂OH、CH₂OR⁶、CH₂C₂H₅N(CH₂CH₂)₂NR⁶、NH₂、NHR⁶又はNR⁶R⁷を意味し；R³は水素原子、C₁₋₁₂アルキル基、C₃₋₆アルケニル基、C₃₋₆アルキニル基、AO⁶R⁷、AO(CH₂)_mAr²（mは0、1、2又は3を意味する。）、(CH₂)_nAr²、ANH₂、ANHR⁶、ANR⁶R⁷、ANR⁶(CH₂)_nAr²、AN[(CH₂)_nAr²] [(CH₂)_mAr³]（nは0、1、2又は3を意味し、Ar³は、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基又はC₁₋₃アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。）を意味する。）、1-ベンジル-4-ピペリジニル、1-ベンジル-

2-ピペリジニル、2-ピリジニルメチル、3-ピリジニルメチル又はAQ（Qは、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル（該1-ピロリジニル及び1-ピペリジニルは、(CH₂)_nAr²により置換されていてもよい。）、4-R⁶-1-ピペラジニル、4-Ar²-1-ピペラジニル、4-(Ar²)₂CH-1-ピペラジニル又は4-(Ar²)₂CH-1-ホモピペラジニルを意味する。）を意味する。]により表わされる化合物又はこれらの化合物の製薬上許容される塩を含有することを特徴とする心臓保護薬。

- 10 【請求項2】 Ar¹がフェニル基（該フェニル基は、NO₂、CF₃、Br、Cl及びFの中から選択された1個又は2個の置換基によって任意に置換されてもよい。）であり、含窒素ヘテロ環部分が1,4-ジヒドロピリジン環であり、R¹及びR⁵が、同一又は相異なりOH、C₁₋₁₂アルコキシ基、OA_r²（Ar²は、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基又はC₁₋₃アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。）を意味する。）、1-ピペリジニル又は1-ピロリジニルであるか又は、R¹及びR⁵が一緒になってOY0（Yは直鎖のC₂₋₄アルキレン基（該C₂₋₄アルキレン基は、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基又はAr²によって置換されてもよい。）を意味する。）であり、R¹が、ANR⁶R⁷又はAN(CH₂CH₂)₂Oであり、R²が、C₁₋₄アルキル基、Ar²、CH₂OH、CH₂OR⁶、CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NR⁶、NH₂、NHR⁶又はNR⁶R⁷である請求項1記載の化合物又はこれらの化合物の製薬上許容される塩を含有することを特徴とする心臓保護薬。
- 20 【請求項3】 R²が、C₁₋₄アルキル基である請求項2記載の化合物又はこれらの化合物の製薬上許容される塩を含有することを特徴とする心臓保護薬。

- 30 【請求項4】 化合物が、1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-(5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1-モルホリノエチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸2-[ベンジル(フェニル)アミノ]エチルエステルである、請求項3記載の化合物又はこれらの化合物の製薬上許容される塩を含有することを特徴とする心臓保護薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、虚血-再灌流傷害を軽減する作用を有するジヒドロピリジン誘導体、およびその製薬上許容される塩を含む有効成分に関するものであり、ヒトを含む哺乳動物に対する心臓保護薬として用いられるものである。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 近年、虚血性心疾患有する患者の生命予後を改善すべく、多くの薬剤の大規模臨床試験が行われている。しかしながら、それらの結果はあまり良好なものではなく、生活の

- 質 (Quality of life) や延命効果など多くの解決あるいは改善しなければならない点が存在している。薬剤による虚血性心疾患の治療効果あるいは予防効果を予測する上で実験的指標の一つに虚血一再灌流傷害に対する心臓保護効果の有無がある。今までに、このような効果を示す薬剤タイプとして、ナトリウムチャネル阻害薬、カルシウムチャネル阻害薬、ATP感受性カリウムチャネル開口薬、アデノシンなど多くの陽イオンチャネル調節タイプの薬剤やβアドレナリン受容体遮断作用を有するタイプの薬剤が挙げられてきた。これら薬剤は共通して、心拍動数の低下や心臓収縮力の抑制作用を持っており、これにより、心筋酸素要求量の低下や高エネルギー酸 (ATPなど) の保存を可能にし、心臓保護効果を呈すると考えられている。しかしながら、この心臓収縮力の抑制効果は、臨床では、心臓機能低下を来していく患者への適用が不可能になる場合が想定されることから、解決しなければならない問題点としても挙げられている。虚血一再灌流傷害に関する研究が進んだ結果、最近新しいタイプの薬剤が虚血一再灌流傷害に対する心臓保護効果を持つことが明らかになってきた。それは、今までの陽イオンチャネル調節タイプの薬剤やβアドレナリン受容体遮断作用を有するタイプの薬剤とは異なり、陰イオンチャネル調節タイプの薬剤或いは塩素イオンチャネルの阻害薬である。これは、陽イオンチャネル調節タイプの薬剤やβアドレナリン受容体遮断作用を有するタイプの薬剤で問題視されていた心臓収縮力の抑制作用を持たずに心臓保護効果を持つことが知られている (Tanaka H. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 278, 854-861 (1996))。また、ジヒドロピリジン系化合物の中にも塩素イオンチャネル阻害作用を有し、虚血一再灌流傷害に対する心臓保護効果を持つことが明らかになっている化合物がある (Tanaka H. and Shigenobu K. Cardiovasc. Drug Rev. 18, 93-102 (2000))。本発明に係わる1,4-ジヒドロピリジン誘導体が、カルシウム拮抗作用による強力な血管拡張作用を持ち、高血圧症、狭心症、脳循環障害に対して有効であることは既に知られている (USP3, 485, 847, USP3, 644, 627, USP3, 985, 758, USP4, 576, 934等)。また、本発明に係わるピリジン誘導体に抗癌剤効果増強作用があることは既に知られている (特開平2-138221) が、心臓保護薬としての可能性について言及していない。
- 【0003】**
- 【課題を解決するための手段】本発明者らは、ジヒドロピリジン誘導体の中で、虚血一再灌流時の心臓収縮力の低下を抑制できる化合物を鋭意探索した結果、一般式(I)で表される化合物に虚血一再灌流傷害抑制作用があることを見出した。また、これら化合物はカルシウムチャネル阻害作用が弱く、むしろ心臓保護作用と関連していることが報告されている塩素イオンチャネルの阻害作用 (Tanaka H. and Shigenobu K. Cardiovasc. Drug Rev. 18, 93-102 (2000)) を有していることを見出し本発明を完成した。
- 【0004】** 即ち本発明は、一般式(I)
- 【化3】**
-
- (式中、Ar¹は、フェニル基、ピリジル基、フリル基又は2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基(該フェニル基、ピリジル基、フリル基及び2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル基は、NO₂、CF₃、Br、Cl、F、R⁶(R⁶は、C₁₋₄アルキル基を意味する)、OH、OR⁶、OCHF₂、COOR⁶、NH₂、NHR⁶、NR⁶R⁷(R⁷は、C₁₋₄アルキル基を意味する)、CONH₂、CONHR⁶、CONR⁶R⁷、COSR⁶、SR⁶、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、SO₃H、SO₃R⁶、SO₂NH₂、SO₂NHR⁶、SO₂NR⁶R⁷、CN及びフェニルオキシ基の中から選択された1個又は2個の置換基によって任意に置換されてもよい。)を意味し；含窒素ヘテロ環部分は1,4-ジヒドロピリジン環又はピリジン環を意味し；Zは一般式(II)を意味し；
- 【化4】**
-
- (式中、R⁴及びR⁵は、同一又は相異なり、OH、C₁₋₁₂アルコキシ基、C₃₋₆アルケニルオキシ基、C₃₋₆アルキルオキシ基、OA²(Ar²は、フェニル基(該フェニル基は、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基又はC₁₋₃アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。)を意味する。)、OAN(C₂₋₆A²)R⁶、OAOR⁶、OACN、NH₂、NHR⁶、NR⁶R⁷、1-ビペリジニル又は1-ピロリジニルを意味するか、R⁴及びR⁵が一緒になってYOY(Yは直鎖のC₂₋₄アルキレン基(該C₂₋₄アルキレン基は、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基又はAr²によって置換されてもよい。)を意味する。)、OAN(CH₂A²)R⁶、OANR⁶R⁷(Aは、C₂₋₆アルキレン基(該C₂₋₆アルキレン基は、C₁₋₃アルキル基又はAr²によって任意に置換されていてもよい。)を意味する。)、OAN(C₂₋₄Y)R⁶、OANR⁶R⁷、1-ビペリジニル又は1-ピロリジニルを意味するか、R⁴及びR⁵が一緒になってYOY(Yは直鎖のC₂₋₄アルキレン基(該C₂₋₄アルキレン基は、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基又はAr²によって置換されてもよい。)を意味する。)、NHYO、R⁶NYO、NYNH、R⁶NYNH又はR⁶NYNR⁷を意味する。)を意味し；R¹は含窒素ヘテロ環が1,4-ジヒドロピリジン環の場合のみ存在して、C₁₋₄アルキル基、ANR⁶R⁷、AN(CH₂CH₂)_mO、AOR⁶又はベンジル基を意味し；R²はC₁₋₄アルキル基、Ar²、Ar²CH=CH、Ar²CH(OH)CH₂、CHO、CN、CH₂OH、CH₂OR⁶、CH₂CH₂N(CH₂CH₂)_nNR⁶、NH₂、NHR⁶又はNR⁶R⁷を意味し；R³は水素原子、C₁₋₁₂アルキル基、C₃₋₆アルケニル基、C₃₋₆アルキニル基、AOR⁶、AO(CH₂)_mAr²(mは0、1、2又は3を意味する。)、(CH₂)_mAr²、ANH₂、ANHR⁶、ANR⁶R⁷、ANR⁶(CH₂)_mAr²、AN[(CH₂)_mAr²] [(CH₂)_nAr³](nは0、1、2又は3を意味し、Ar³は、フェニル基(該フェニル基は、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基又はC₁₋₃アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。)を意味する。)

味する。)、1-ベンジル-4-ピペリジニル、1-ベンジル-2-ピペリジニル、2-ピペリジニルメチル、3-ピペリジニルメチル又はAQ (Qは、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル (該1-ピロリジニル及び1-ピペリジニルは、 $(\text{CH}_2)_n \text{Ar}^2$ により置換されていてもよい。)、4-R⁶-1-ピペラジニル、4-Ar²-1-ピペラジニル、4-(Ar²)₂CH-1-ピペラジニル又は4-(Ar²)₂CH-1-ホモピペラジニルを意味する。)を意味する。]により表わされる化合物又はこれらの化合物の製薬上許容される塩を含有することを特徴とする心臓保護薬に関する。

【0005】本発明化合物は、強い心臓保護作用を有し、心臓保護薬として用いることができる。

【0006】次に、本発明に用いる一般式(1)で表される化合物の各置換基を具体的に説明する。なお、本明細書中「n」はノルマルを「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを、「c」はシクロを、「p」はパラを意味する。

【0007】まず、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Ar^1 及びZの各置換基における語句について説明する。

【0008】アルキル基としては、直鎖、分岐又は環状のものが含まれる。

【0009】C₁₋₃ アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル及びc-プロピルが挙げられ、C₁₋₄ アルキル基としては上記に加え、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、c-プロピルメチル、1-メチル-c-プロピル及び2-メチル-c-プロピルが挙げられ、C₁₋₁₂ アルキル基としては上記に加え、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチル-n-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1,1-ジメチル-n-プロピル、1,2-ジメチル-n-プロピル、2,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-n-プロピル、c-ペンチル、2-c-プロピルエチル、c-ブチルメチル、1-メチル-c-ブチル、2-メチル-c-ブチル、3-メチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-プロピル、2,3-ジメチル-c-プロピル、1-エチル-c-プロピル、2-エチル-c-プロピル、n-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、2-メチル-n-ペンチル、3-メチル-n-ペンチル、4-メチル-n-ペンチル、1,1-ジメチル-n-ブチル、1,2-ジメチル-n-ブチル、1,3-ジメチル-n-ブチル、2,2-ジメチル-n-ブチル、2,3-ジメチル-n-ブチル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、2-エチル-n-ブチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、1-エチル-1-メチル-n-プロピル、1-エチル-2-メチル-n-プロピル、c-ヘキシル、3-c-プロピルプロピル、2-c-ブチルエチル、c-ペンチルメチル、1-メチル-c-ペンチル、2-メチル-c-ペンチル、3-メチル-c-ペンチル、1-エチル-c-ブチル、2-エチル-c-ブチル、3-エチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-ブチル、1,3-ジメチル-c-ブチル、2,2-ジメチル-c-ブチル、2,3-ジメチル-c-ブチル、2,4-ジメチル-c-ブチル、3,3-ジメチル-c-ブチル、1-n-プロピル-c-プロピル、2-n-プロピル-c-プロピル、1-i-プロピル-c-

- プロピル、2-i-プロピル-c-プロピル、1,2,2-トリメチル-c-プロピル、1,2,3-トリメチル-c-プロピル、1-エチル-2-メチル-c-プロピル、2-エチル-1-メチル-c-プロピル、2-エチル-2-メチル-c-プロピル及び2-エチル-3-メチル-c-プロピル、n-ヘプチル基、c-ヘキシルメチル、n-オクチル基、2-c-ヘキシルエチル、n-ノニル基、n-デシル基、n-ウンデシル基及びn-ドデシル基等が挙げられる。

【0010】C₃₋₆ アルケニル基としては直鎖又は分岐のものが含まれ、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-1-エテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-エチルエテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-n-プロピルエテニル、1-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-エチル-2-プロペニル、2-メチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、3-メチル-3-ブテニル、1,1-ジメチル-2-プロペニル、1-i-プロピルエテニル、1,2-ジメチル-1-プロペニル、1,2-ジメチル-2-プロペニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-メチル-1-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、1-n-ブチルエテニル、2-メチル-1-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、2-n-プロピル-2-プロペニル、3-メチル-1-ペンテニル、3-メチル-2-ペンテニル、3-メチル-3-ペンテニル、3-メチル-4-ペンテニル、3-エチル-3-ブテニル、4-メチル-1-ペンテニル、4-メチル-2-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、4-メチル-4-ペンテニル、1,1-ジメチル-2-ブテニル、1,1-ジメチル-3-ブテニル、1,2-ジメチル-1-ブテニル、1,2-ジメチル-2-ブテニル、1,2-ジメチル-3-ブテニル、1-メチル-2-エチル-2-プロペニル、1-s-ブチルエテニル、1,3-ジメチル-1-ブテニル、1,3-ジメチル-2-ブテニル、1,3-ジメチル-3-ブテニル、1-i-ブチルエテニル、2,2-ジメチル-3-ブテニル、2,3-ジメチル-1-ブテニル、2,3-ジメチル-2-ブテニル、2,3-ジメチル-3-ブテニル、2-i-プロピル-2-プロペニル、3,3-ジメチル-1-ブテニル、1-エチル-1-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-n-プロピル-1-プロペニル、1-n-プロピル-2-プロペニル、2-エチル-1-ブテニル、2-エチル-2-ブテニル、2-エチル-3-ブテニル、1,1,2-トリメチル-2-プロペニル、1-t-ブチルエテニル、1-メチル-1-エチル-2-プロペニル、1-エチル-2-メチル-1-プロペニル、1-エチル-2-メチル-2-プロペニル、1-i-プロピル-1-プロペニル及び1-i-プロピル-2-プロペニル等が挙げられる。

7
のものが含まれ、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-2-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、3-メチル-1-ブチニル、1,1-ジメチル-2-ブロピニル、2-エチル-2-ブロピニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-メチル-2-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、3-メチル-1-ペンチニル、3-メチル-4-ペンチニル、4-メチル-1-ペンチニル、4-メチル-2-ペンチニル、1,1-ジメチル-2-ブチニル、1,1-ジメチル-3-ブチニル、1,2-ジメチル-3-ブチニル、2,2-ジメチル-3-ブチニル、3,3-ジメチル-1-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、1-n-プロピル-2-ブロピニル、2-エチル-3-ブチニル、1-メチル-1-エチル-2-ブロピニル及び1-i-プロピル-2-ブロピニル等が挙げられる。

【0012】アルコキシ基としては、直鎖、分岐又は環状のものが含まれる。

【0013】C₁₋₃ アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ及びc-プロポキシが挙げられ、C₁₋₄ アルコキシ基としては上記に加え、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、c-ブトキシ、c-プロピルメトキシ、1-メチル-c-ブロポキシ及び2-メチル-c-ブロポキシが挙げられ、C₁₋₁₂ アルコキシ基としては上記に加え、n-ペンチルオキシ、1-メチル-n-ブトキシ、2-メチル-n-ブトキシ、3-メチル-n-ブトキシ、1,1-ジメチル-n-ブロポキシ、1,2-ジメチル-n-ブロポキシ、2,2-ジメチル-n-ブロポキシ、1-エチル-n-ブロポキシ、c-ペンチルオキシ、2-c-ブロピルエトキシ、c-ブチルメトキシ、1-メチル-c-ブトキシ、2-メチル-c-ブトキシ、3-メチル-c-ブトキシ、1,2-ジメチル-c-ブロポキシ、2,3-ジメチル-c-ブロポキシ、1-エチル-c-ブロポキシ、2-エチル-c-ブロポキシ、n-ヘキシルオキシ、1-メチル-n-ペンチルオキシ、2-メチル-n-ペンチルオキシ、3-メチル-n-ペンチルオキシ、4-メチル-n-ペンチルオキシ、1,1-ジメチル-n-ブトキシ、1,2-ジメチル-n-ブトキシ、1,3-ジメチル-n-ブトキシ、2,2-ジメチル-n-ブトキシ、2,3-ジメチル-n-ブトキシ、1-エチル-n-ブトキシ、2-エチル-n-ブトキシ、1,1,2-トリメチル-n-ブロポキシ、1,2,2-トリメチル-n-ブロポキシ、1-エチル-2-メチル-n-ブロポキシ、c-ヘキシルオキシ、3-c-ブロピルブロポキシ、2-c-ブチルエトキシ、c-ペンチルメトキシ、1-メチル-c-ペンチルオキシ、2-メチル-c-ペンチルオキシ、3-メチル-c-ペンチルオキシ、1-エチル-c-ブトキシ、2-エチル-c-ブトキシ、3-エチル-c-ブトキシ、1,2-ジメチル-c-ブトキシ、1,3-ジメチル-c-ブトキシ、2,2-ジメチル-c-ブトキシ、3-ペンチニルオキシ、2-ペンチニルオキシ、3-ペンチニルオキシ、4-

ジメチル-c-ブトキシ、2,4-ジメチル-c-ブトキシ、3,3-ジメチル-c-ブトキシ、1-n-プロピル-c-ブロポキシ、2-n-プロピル-c-ブロポキシ、1-i-プロピル-c-ブロポキシ、2-i-プロピル-c-ブロポキシ、1,2,2-トリメチル-c-ブロポキシ、1,2,3-トリメチル-c-ブロポキシ、2,2,3-トリメチル-c-ブロポキシ、1-エチル-2-メチル-c-ブロポキシ、2-エチル-1-メチル-c-ブロポキシ、2-エチル-2-メチル-c-ブロポキシ及び2-エチル-3-メチル-c-ブロポキシ、n-ヘブチルオキシ、c-ヘキシルメトキシ、n-オクチルオキシ、2-c-ヘキシルエトキシ、n-ノニルオキシ、n-デシルオキシ、n-ウンデシルオキシ及びn-ドデシルオキシ等が挙げられる。

【0014】C₃₋₆ アルケニルオキシ基としては直鎖又は分岐のものが含まれ、2-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、2-メチル-2-ブロペニルオキシ、1-メチル-2-ブロペニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ペンテニルオキシ、1-メチル-2-ブテニルオキシ、1-メチル-3-ブテニルオキシ、2-エチル-2-ブロペニルオキシ、2-メチル-2-ブテニルオキシ、3-メチル-3-ブテニルオキシ、2-メチル-3-ブテニルオキシ、3-メチル-2-ブテニルオキシ、1,1-ジメチル-2-ブロペニルオキシ、1,2-ジメチル-2-ブロペニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、4-ヘキセニルオキシ、5-ヘキセニルオキシ、1-メチル-2-ペンテニルオキシ、1-メチル-3-ペンテニルオキシ、1-メチル-4-ペンテニルオキシ、2-メチル-2-ペンテニルオキシ、2-メチル-3-ペンテニルオキシ、2-メチル-4-ペンテニルオキシ、2-メチル-2-ブロペニルオキシ、3-メチル-3-ブテニルオキシ、2-メチル-3-ブテニルオキシ、3-メチル-2-ブテニルオキシ、1,1-ジメチル-2-ブロペニルオキシ、1,2-ジメチル-2-ブテニルオキシ、1-メチル-2-エチル-2-ブロペニルオキシ、1,3-ジメチル-2-ブテニルオキシ、4-メチル-3-ペンテニルオキシ、4-メチル-4-ペンテニルオキシ、1,1-ジメチル-2-ブテニルオキシ、1,2-ジメチル-2-ブテニルオキシ、1-メチル-2-エチル-2-ブロペニルオキシ、2-エチル-3-ブテニルオキシ、1,2-ジメチル-2-ブテニルオキシ、1-メチル-2-エチル-2-ブロペニルオキシ、1-エチル-2-ブテニルオキシ、1-エチル-3-ブテニルオキシ、1-n-プロピル-2-ブロペニルオキシ、2-エチル-2-ブテニルオキシ、3-メチル-3-ブテニルオキシ、3-メチル-4-ペンテニルオキシ、3-エチル-3-ブテニルオキシ、4-メチル-2-ペンテニルオキシ、4-メチル-3-ペンテニルオキシ、1,1-ジメチル-2-ブテニルオキシ、1,2-ジメチル-2-ブテニルオキシ、1-メチル-2-エチル-2-ブロペニルオキシ、1,3-ジメチル-2-ブテニルオキシ、2,2-ジメチル-3-ブテニルオキシ、2,3-ジメチル-2-ブテニルオキシ、2,3-ジメチル-3-ブテニルオキシ、2-i-プロピル-2-ブロペニルオキシ、1-エチル-2-ブテニルオキシ、1-エチル-3-ブテニルオキシ、1-n-プロピル-2-ブロペニルオキシ、2-エチル-2-ブテニルオキシ、2-エチル-3-ブテニルオキシ、1,1,2-トリメチル-2-ブロペニルオキシ、1-メチル-1-エチル-2-ブロペニルオキシ、1-エチル-2-メチル-2-ブロペニルオキシ及び1-i-プロピル-2-ブロペニルオキシ等が挙げられる。

【0015】C₃₋₆ アルキニルオキシ基としては直鎖又は分岐のものが含まれ、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチニルオキシ、1-メチル-2-ブロピニルオキシ、2-ペンチニルオキシ、3-ペンチニルオキシ、4-

ペンチニルオキシ、1-メチル-2-ブチニルオキシ、1-メチル-3-ブチニルオキシ、2-メチル-3-ブチニルオキシ、1,1-ジメチル-2-プロピニルオキシ、2-エチル-2-プロピニルオキシ、2-ヘキシニルオキシ、3-ヘキシニルオキシ、4-ヘキシニルオキシ、5-ヘキシニルオキシ、1-メチル-2-ペンチニルオキシ、1-メチル-3-ペンチニルオキシ、1-メチル-4-ペンチニルオキシ、2-メチル-3-ペンチニルオキシ、2-メチル-4-ペンチニルオキシ、3-メチル-4-ペンチニルオキシ、4-メチル-2-ペンチニルオキシ、1,1-ジメチル-2-ブチニルオキシ、1,1-ジメチル-3-ブチニルオキシ、1,2-ジメチル-3-ブチニルオキシ、2,2-ジメチル-3-ブチニルオキシ、1-エチル-2-ブチニルオキシ、1-エチル-3-ブチニルオキシ、1-n-プロピル-2-プロピニルオキシ、2-エチル-3-ブチニルオキシ、1-メチル-1-エチル-2-プロピニルオキシ及び1-i-プロピル-2-プロピニルオキシ等が挙げられる。

【0016】C₁₋₄ アルコキカルボニル基としては直鎖又は分岐のものが含まれ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、i-ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル及びt-ブトキシカルボニルが挙げられる。

【0017】C₂₋₄ アルキレン基としては、エチレン、プロピレン及びブチレン等が挙げられ、C₂₋₆ アルキレン基としては上記に加え、ペンチレン及びヘキシレン等が挙げられる。

【0018】ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられる。

【0019】次に、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びAr¹における各置換基の具体例を示す。

【0020】R¹の具体例としては、メチル、エチル、メトキシメチル、メトキシエチル、アミノエチル、ジメチルアミノエチル、1-モルホリノエチル及びベンジル等が挙げられる。

【0021】R²の具体例としては、メチル、フェニル、スチリル、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ及びヒドロキシメチル等が挙げられる。

【0022】R³の具体例としては、水素、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-オクチル、n-デシル、c-プロピル、c-ペニチル、c-ヘキシル、c-ブロピルメチル、2-c-ブロピルエチル、c-ヘキシルメチル、2-c-ヘキシルエチル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-ブテニル、2-ブロピニル、3-ブチニル、フェニル、p-クロロフェニル、p-メトキシフェニル、ベンジル、p-クロロベンジル、p-メトキシベンジル、フェネチル、p-クロロフェネチル、p-メトキシフェネチル、メトキシエチル、エトキシエチル、i-プロポキシエチル、ジメチルアミノエチル、ベンジルメチルアミノプロピル、ベンジルオキシエチルオキシ、n-プロポキシエチルオキシ、シアノエチルオキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、1-ビペリジニル及び1-ピロリジニル等が挙げられる。

シエチル、シアノエチル、メチルアミノエチル、アミノエチル、ベンジルメチルアミノエチル、ベンジルフェニルアミノエチル、1-ベンジルピペリジノ-4-イル、1-ベンジルピペリジノ-2-イル、2-ピリジノメチル、4-ジフェニルメチル-1-ピペラジノエチル、4メチル-1-ピペラジノエチル、4-フェニル-1-ピペラジノエチル、2-オキソプロピル及びメチルチオエチル等が挙げられる。

【0023】R⁴及びR⁵の具体例としてはヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、n-オクチルオキシ、n-デシルオキシ、c-プロポキシ、c-ペニチルオキシ、c-ヘキシルオキシ、c-ブロピルメトキシ、2-c-ブロピルエトキシ、c-ヘキシルメトキシ、2-c-ヘキシルエトキシ、2-ブロペニルオキシ、1-メチル-2-ブロペニルオキシ、2-メチル-2-ブロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ブロピニルオキシ、3-ブチニルオキシ、フェニルオキシ、p-クロロフェニルオキシ、p-メトキシフェニルオキシ、ベンジルオキシ、p-クロロベンジルオキシ、p-メトキシベンジルオキシ、フェネチルオキシ、p-クロロフェネチルオキシ、p-メトキシフェネチルオキシ、メトキシエチルオキシ、エトキシエチルオキシ、i-プロポキシエチルオキシ、ジメチルアミノエチルオキシ、ベンジルメチルアミノプロピルオキシ、ベンジルオキシエチルオキシ、n-プロポキシエチルオキシ、シアノエチルオキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、1-ビペリジニル及び1-ピロリジニル等が挙げられる。

【0024】R⁴及びR⁵が一緒になる場合の具体例としては、1,2-ジメチルエチレンジオキシ、1,3-ブロピレンジオキシ、2,2-ジメチル-1,3-ブロピレンジオキシ、1,3-ジメチル-1,3-ブロピレンジオキシ、2,2-ジエチル-1,3-ブロピレンジオキシ、2-エチル-1,3-ブロピレンジオキシ、2-イソブロピル-1,3-ブロピレンジオキシ、2-シクロプロチル-1,3-ブロピレンジオキシ、2-シクロヘキシル-1,3-ブロピレンジオキシ、2,2-ジエトキシ-1,3-ブロピレンジオキシ、1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ブロピレンジオキシ、1,4-ジメチル-1,4-ブチレンジオキシ、2-ジヒドロ-1,4-ブチレンジオキシ、N-メチル-1,3-ジメチルブロピレンアミノオキシ、N-メチル-1-メチルエチレンアミノオキシ、N,N'-(ジメチルエチレンジアミノ)及びN,N'-(ジエチルエチレンジアミノ)等が挙げられる。

【0025】Ar¹の具体的な例としては、フェニル、二トロフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ヒドロキシフェニル、メトキシフェニル、メトキシカルボニルフェニル、アミノフェニル、メチルアミノフェニル、ジメチルアミノフェニル、アミノカルボニルフェニル、メチルアミノカルボニルフェニル、ジメチルアミノカルボニルフェニル、メチ

ルフェニル、メチルチオカルボニルフェニル、メチルチオフェニル、メタンスルホニルフェニル、スルホニルフェニル、メトキシカルボニルフェニル、アミノスルホニルフェニル、メチルアミノスルホニルフェニル、ジメチルアミノスルホニルフェニル及びシアノフェニルのオルト、メタ及びパラ置換体、2,3-ジクロロフェニル及び2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル等を挙げることができる。

【0026】本発明に用いられる好ましい化合物としては、以下に挙げる化合物が挙げられる。

【0027】(1) Ar^1 がフェニル基(該フェニル基は、 NO_2 、 CF_3 、 Br 、 Cl 及び F の中から選択された1個又は2個の置換基によって任意に置換されてもよい。)であり、含窒素ヘテロ環部分が1,4-ジヒドロピリジン環であり、 R^4 及び R^5 が、同一又は相異なり OH 、 C_{1-12} アルコキシ基、 OAr^2 (Ar^2 は、フェニル基(該フェニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基又は C_{1-3} アルコキシ基によって任意に置換されてもよい。)を意味する。)、1-ビペリジニル又は1-ピロリジニルであるか又は、 R^4 及び R^5 が一緒になって OYO (Yは直鎖の C_{2-4} アルキレン基(該 C_{2-4} アルキレン基は、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基又は Ar^2 によって置換されてもよい。)を意味する。)であり、 R^4 が、 ANR^6R^7 又は $\text{AN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ であり、 R^5 が、 C_{1-4} アルキル基、 Ar^2 、 CH_2OH 、 CH_2OR^6 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$ R^6 、 NH_2 、 NHR^6 又は NR^6R^7 である一般式(I)で表される化合物又はこれらの化合物の製薬上許容される塩。

【0028】(2) R^2 が、 C_{1-4} アルキル基である、(1)記載の化合物又はこれらの化合物の製薬上許容される塩。

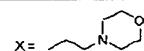
【0029】(3) 化合物が、1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-(5,5-ジメチル-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1-モルホリノエチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸2-[ベンジル(フェニル)アミノ]エチルエステルである、(2)記載の化合物又はこれらの化合物の製薬上許容される塩。

【0030】以下に、本発明に用いることができる化合物の具体例を示すが、本発明はこれらに制限されるものではない。なお、「Ph」はフェニル基を、「Et」はエチル基を意味する。

【0031】

【化5】

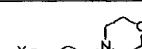
化合物No.	Ar^1	Z	R^1	R^2	12	
					X	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
1			X			
2			X			
3			X			
4			X			
5			X			



【0032】

【化6】

化合物No.	Ar^1	Z	R^1	R^2	12	
					X	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
6			X			
7			X			
8			X			
9			X			
10			X			



【0033】

【化7】

【0038】一般式(I)によって表される本発明の化合物のうち、含窒素ヘテロ環が1,4-ジヒドロピリジン環である化合物については、これら公報に記載された方法に準じて合成される。日本特許公開公報昭59-161392、昭60-69089、昭60-248693、昭60-258194、昭61-27995、昭61-30591、昭61-37793、昭61-63688、昭61-63689、昭61-210092、昭61-254596、昭61-257995、昭62-169795、昭62-195392、昭63-68591、昭63-115889、昭63-115890、昭63-115891等。本発明の化合物のうち、含窒素ヘテロ環がピリジン環である化合物については、特開平2-138221号公報に記載された方法に準じて合成される。

【0039】本発明の化合物は、後述するように、強力に虚血-再灌流傷害に対する心臓保護作用を持ち、また、これら化合物はカルシウムチャネル阻害作用が弱く、むしろ心臓保護作用と関連していることが報告されている塩素イオンチャネルの阻害作用を併せ持つ。これは、陽イオンチャネル調節タイプの薬剤や β アドレナリン受容体遮断作用を有するタイプの薬剤で問題視されていた心臓収縮力の抑制作用を持つたゞに心臓保護効果を持つことが知られている(Tanaka H. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 278, 854-861 (1996))。

【0040】本発明は、これらの治療に一般式(I)で表わされる化合物の有効な量を含む医薬組成物又は獣医学組成物を提供する。

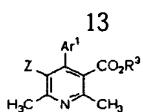
【0041】本発明に係る化合物の投与形態としては、注射剤(皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内注射)、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等による非経口投与又は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤等による経口投与をあげることができる。

【0042】本発明に係る化合物を含有する上記の医薬的又は獣医学的組成物は、全組成物の重量に対して、本発明に係る化合物を約0.01~99.5%、好ましくは、約0.1~30%を含有する。

【0043】本発明に係る化合物に又は該化合物を含有する組成物に加えて、他の医薬的に又は獣医学的に活性な化合物を含ませることができる。また、これらの組成物は、本発明に係る化合物の複数を含ませることができる。

【0044】本発明化合物の臨床的投与量は、年令、体重、患者の感受性、症状の程度等により異なるが、通常効果的な投与量は、成人一日0.01~3g、好ましくは、0.05~1g程度である。しかし必要により上記の範囲外の量を用いることもできる。

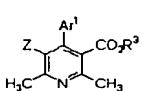
【0045】本発明化合物は、製薬の慣用手段によって投与用に製剤化される。即ち、経口投与用の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤は、賦形剤、例えば白糖、乳糖、ブドウ糖、でんぶん、マンニット；結合剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、メチルセルロー



化合物No.	Ar¹	Z	R³
11			
12			
13			
14			
15			

【0034】

【化8】



化合物No.	Ar¹	Z	R³
16			
17			
18			
19			
20			

【0035】又、塩の形成可能な化合物であるときはその薬学上許容しうる塩も有効成分として用いることができる。医薬的に許容し得る塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、グルコン酸塩及びサリチル酸塩等が挙げられる。好ましくは、塩酸塩及びメタンスルホン酸塩が挙げられる。

【0036】

【発明の実施の形態】

【0037】次に本発明化合物の製法を説明する。

ス、ポリビニルピロリドン；崩壊剤、例えばデンブン、カルボキシメチセルロース又はそのカルシウム塩、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール；滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、シリカ；潤滑剤、例えばラウリル酸ナトリウム、グリセロール等を使用して調製される。

【0046】注射剤、液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤及びエアゾール剤は、活性成分の溶剤、例えば水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、プロピレン glycol、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレン glycol；界面活性剤、例えばソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、水素添加ヒマシ油のポリオキシエチレンエーテル、レシチン；懸濁剤、例えばカルボキシメチルナトリウム塩、メチセルロース等のセルロース誘導体、トラガント、アラビアゴム等の天然ゴム類；保存剤、例えばパラオキシ安息香酸のエステル、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸塩等を使用して調製される。

【0047】経皮吸収型製剤である軟膏には、例えば白色ワセリン、流動パラフィン、高級アルコール、マクロゴール軟膏、親水軟膏、水性ゲル基剤等が用いられる。坐剤は、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド、ココナット油、ポリソルベート等を使用して調製される。

【0048】

【実施例】以下、本発明を実施例にて詳述するが、本発明は、これらの実施例に何ら限定されるものではない。

【0049】〔製剤例〕次に、本発明の化合物を含有する薬剤の実施例を示した。

【0050】製剤例1 経口用硬化カプセル剤

化合物125gおよびポリオキシエチレンひまし油7.5gをメタノールに溶解し、次に無水けい酸25gを混合した。メタノールを蒸発した後、さらにカルボキシメチセルロースカルシウム5g、とうもろこし殿粉5g、ヒドロキシプロピルセルロース7.5gおよび被結晶セルロース20gを混合し、30mlの水を加えて練合しそして粒状化した。これをNo.24メッシュ(B.S.)のスクリーンを付した造粒機で造粒した。顆粒は水分5%以下に乾燥しそしてNo.16メッシュ(B.S.)のふるいで処理した。次にこの粒子をカプセル充填機で1カプセル当たり200mgを充填した。

【0051】製剤例2 経口用軟カプセル剤

化合物130gおよびポリエチレングリコール(マクロゴール400)130gを混合して均一な溶液とした。別にゼラチン93g、グリセリン19g、D-ソルビトール10g、パラオキシ安息香酸エチル0.4g、パラオキシ安息香酸プロピル0.2gおよび酸化チタン0.4gの組成からなるゼラチン溶液を調製し、これをカプセル皮膜剤として手動式平板打抜法により内容物190mgを含有するソフトカプセルを製造した。

【0052】製剤例3 経口用軟カプセル剤

化合物140gおよびポリエチレングリコール(マクロゴール400)120gを混合して均一な溶液とした。別にゼラチン90g、グリセリン16g、D-ソルビトール8g、パラオキシ安息香酸エチル0.35g、パラオキシ安息香酸プロピル0.2gおよび酸化チタン0.3gの組成からなるゼラチン溶液を調製し、これをカプセル皮膜剤として手動式平板打抜法により内容物180mgを含有するソフトカプセルを製造した。

【0053】製剤例4 注射剤

化合物11g、落花生油適量およびベンジルアルコール1gを混合し、さらに落花生油を使用して全量を100mlとした。この溶液を無菌操作によりアンプルに1ml分注して融閉した。

【0054】製剤例5 注射剤

化合物11g、水素添加ひまし油ポリオキシエチレン(60モル)エーテル〔商品名：ニッコールHCO 60〕5.0g、プロピレングリコール20g、グリセリン10gおよびエチルアルコール5.0gを混合し、これに蒸留水100mlを加えて攪拌した。この溶液を無菌操作によりアンプル2.0mlに分注して融閉した。

【0055】製剤例6 注射剤

化合物11g、水素添加ひまし油ポリオキシエチレン(60モル)エーテル〔商品名：ニッコールHCO 60〕5.0g、プロピレングリコール20g、グリセリン10gおよびエチルアルコール5.0gを混合し、これに蒸留水100mlを加えて攪拌した。この溶液を無菌操作によりアンプル2.0mlに分注して融閉した。

【0056】製剤例7 経口用硬カプセル剤

化合物125g、ポリオキシエチレンひまし油7.5gをメタノールに溶解し、次に無水けい酸25gを混合した。メタノールを蒸発した後、さらにカルボキシメチセルロースカルシウム5g、とうもろこし殿粉5g、ヒドロキシプロピルセルロース7.5gおよび被結晶セルロース20gを混合し、30mlの水を加えて練合しそして粒状化した。これをNo.24メッシュ(B.S.)のスクリーンを付した造粒機で造粒した。顆粒は水分5%以下に乾燥しそしてNo.16メッシュ(B.S.)のふるいで処理した。次にこの粒子をカプセル充填機で1カプセル当たり200mgを充填した。

【0057】製剤例8 経口用軟カプセル剤

化合物130g、ポリエチレングリコール(マクロゴール400)130gを混合して均一な溶液とした。別にゼラチン93g、グリセリン19g、D-ソルビトール10g、パラオキシ安息香酸エチル0.4g、パラオキシ安息香酸プロピル0.2gおよび酸化チタン0.4gの組成からなるゼラチン溶液を調製し、これをカプセル皮膜剤として手動式平板打抜法により内容物190mgを含有するソフトカプセルを製造した。

【0058】製剤例9 経口用軟カプセル剤

化合物140g、ポリエチレングリコール(マクロゴール4

00) 120gを混合して均一な溶液とした。別にゼラチン90g、グリセリン16g、D-ソルビトール8g、パラオキシ安息香酸エチル0.35g、パラオキシ安息香酸プロピル0.2gおよび酸化チタン0.3gの組成からなるゼラチン溶液を調製し、これをカプセル皮膜剤として手動式平板打抜法により内容物180mgを含有するソフトカプセルを製造した。

【0059】製剤例10 注射剤

化合物11g、落花生油適量およびベンジルアルコール1gを混合し、さらに落花生油を使用して全量を100ccとした。この溶液を無菌操作によりアンプルに1ml分注して融閉した。

【0060】製剤例11 注射剤

化合物11g、水素添加ひまし油ポリオキシエチレン(60モル)エーテル〔商品名:ニッコールHCO 60〕5.0g、プロピレングリコール20g、グリセリン10gおよびエチルアルコール5.0gを混合し、これにより蒸留水100mlを加えて攪拌した。この溶液を無菌操作によりアンプル2.0mlに分注して融閉した。

【0061】製剤例12 注射剤

化合物11g、水素添加ひまし油ポリオキシエチレン(60モル)エーテル〔商品名:ニッコールHCO 60〕5.0g、プロピレングリコール20g、グリセリン10gおよびエチルアルコール5.0gを混合し、これに蒸留水100mlを加えて攪拌した。この溶液を無菌操作によりアンプル2.0mlに分注して融閉した。次に、本発明の化合物を制癌剤と別に投与する場合の薬剤の製法の実施例を記載した。

【0062】

【表1】 製剤例13 錠 剤

成分(1000錠)

化合物1	55 (g)
乳 糖	190
コーンスター チ	75
微結晶セルロース	25
メチルセルロース	3
ステアリン酸マグネシウム	2

350

【0063】上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、*40

製剤例16 散 剤

化合物1	5.0 (g)
乳 糖	84.0
微結晶セルロース	10.0
メチルセルロース	1.0

100.0

化合物11g、落花生油適量およびベンジルアルコール1gを混合し、さらに落花生油を使用して全量を100ccとした。この溶液を無菌操作によりアンプル1ml分注して融閉

【0064】上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合した。

【0070】製剤例17 注射剤

* 均一に混合する。この混合粉末を直接打錠法で錠剤とする。一錠当たりの重量は350mgである。

【0064】

【表2】

製剤例14 カプセル剤 成分(1000錠)

化合物1	55 (g)
コーンスター チ	145
微結晶セルロース	145
ステアリン酸マグネシウム	5

10

350

【0065】上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を硬カプセルに充填する。1カプセル当りの内容物は350mgである。

【0066】

【表3】製剤例15 シロップ剤

成分(2%液)

化合物1	2.0 (g)
白 糖	30.0
グリセリン	5.0
香 味 剤	0.1
96%エタノール	10.0
p-オキシ安息香酸メチル	0.03
蒸 留 水	全量100.0gにする量

【0067】白糖および実施例1の化合物の塩酸塩を60gの温水に溶解した後、冷却後、グリセリンおよびエタノールに溶解した香味剤溶液を加えた。ついでにこの混合物に水を加えて全量100.0gにした。

【0068】

【表4】

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

30

した。

【0071】〔薬理試験例〕

薬理試験例1 虚血一再灌流時の心筋収縮力に及ぼす影響

【0072】試験方法

ハートレー系雄性モルモットより心臓を摘出し、95% O_2 +5% CO_2 を通気したmodified Ringer溶液中にて右心室乳頭筋を分離した。標本は、36±1°Cに維持した栄養液を満たしたオルガンバス中のシリコンプロック上に置き、0.05gの静止張力をかけた。心筋収縮力は、双極の白金電極を介して経壁的に電気刺激を加えた時に発生する収縮張力を等尺性に記録した。電気刺激は、1Hz、刺激に反応する閾値の1.5倍の電圧、3msの刺激時間で、電気刺激装置を用いて行った。心筋収縮力が安定後、60分 *

* 間、オルガンバス中への通気を95% N_2 +5% CO_2 に変更（低酸素（虚血）期間）し、その後、再びオルガンバス中への通気を95% O_2 +5% CO_2 に戻し（再酸素化（再灌流）期間）、60分間の心筋収縮力変化を観察した。化合物は、虚血開始30分前に適用し、試験期間中を通してオルガンバス中に存在させ、作用を観察した。結果は、虚血開始30分前（化合物適用直前）の収縮力を100%として表した。

【0073】結果

10 本発明に係わる化合物は、心筋収縮力に対し影響せずに、強力に虚血一再灌流傷害抑制作用を示した。

【0074】

【表5】

	心筋収縮力 (%)					
	低酸素			再酸素化		
	30分前	0分	30分	60分	30分	60分
溶媒投与群	100	99.0	22.3	4.1	48.2	54.4
化合物1 (1 μM)	100	104.4	44.6	7.8	90.9	93.6

【0075】薬理試験例2 イソプロテレノール誘発塩素イオン電流に及ぼす影響

【0076】試験方法

田中らの方法 (Tanaka H. et al., Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 356, 853-855 (1997)) に準じて、細胞の調製および膜電位固定法に基づいた電流測定を行った。ハートレー系雄性モルモットより摘出した心臓でランゲンドルフ灌流心を作成し、冠動脈から酵素液を灌流し心室筋細胞を単離した。得られた細胞は光学顕微鏡のステージ上の測定チャンバー内のガラスの底面上に付着させ、細胞外測定溶液で灌流 (2ml/min) した。※

※ 塩素イオン電流は、イソプロテレノールによって誘発し、化合物は細胞外測定溶液中に溶解した形で灌流し、それぞれの電流値をパッチクランプアンプを介して測定した。結果は、テスト電位-80mVおよび+50mVのそれぞれにおけるイソプロテレノール誘発塩素イオン電流値を100%として表した。

【0077】結果

30 本発明に係わる化合物は、イソプロテレノール誘発塩素イオン電流を強力に抑制した。

【0078】

【表6】

	イソプロテレノール誘発塩素イオン電流 (%)	
	V _T =-80 mV	V _T =+50 mV
化合物1 (1 μM)	29.8	27.2

【0079】薬理試験例3 カルシウムイオン電流に及ぼす影響

【0080】試験方法

田中らの方法 (Tanaka H. et al., Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 356, 853-855 (1997)) に準じて、細胞の調製および膜電位固定法に基づいた電流測定を行った。ハートレー系雄性モルモットより摘出した心臓でランゲンドルフ灌流心を作成し、冠動脈から酵素液を灌流し心室筋細胞を単離した。得られた細胞は光学顕微鏡のステージ上の測定チャンバー内のガラスの底面上に付着させ、細胞外測定溶液で灌流 (2ml/min) した。

40 カルシウムイオン電流は、細胞に脱分極パルスを与えたときのピークの内向き電流としてパッチクランプアンプを介して測定した。化合物は細胞外測定溶液中に溶解した形で灌流した。結果は、テスト電位0mVにおけるピークの内向き電流値を100%として表した。

【0081】結果

本発明に係わる化合物は、カルシウムイオン電流に影響を及ぼさなかった。

【0082】

【表7】

カルシウムイオン電流 (%)

化合物1(1 μM)

92.7

【0083】

【発明の効果】本発明化合物は、これまでのジヒドロビリジン誘導体に特有なカルシウムチャネル阻害作用を示さず、塩素イオンチャネル阻害作用を有し、虚血一再灌流傷害抑制作用を示し、虚血一再灌流傷害の改善に有効である。また、陽イオンチャネル調節タイプの薬剤や β アドレナリン受容体遮断作用を有するタイプの薬剤で問題視されていた心臓収縮力の抑制作用を持たずに心臓*

*保護効果を持つため、心機能が低下した患者への適用も可能である。さらに、陰イオン透過性の調節は、心筋の虚血一再灌流によって誘発されるタイプの不整脈に対して抗不整脈効果を示す結果も得られており (Curtis M. 10 J. et al. J. Mol. Cell. Cardiol. 25, 417-435 (1993))、虚血心疾患患者の不整脈や心突然死に対しても有効性を示す可能性がある。従って、本発明は、有効かつ安全な心臓保護薬を提供することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	マークコード(参考)
A 6 1 P 43/00	1 1 1	A 6 1 P 43/00	1 1 1

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA35 DA37 DA38
MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA37
ZC41